

30.07.97

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 30 SEP 1997

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1996年 7月31日

出 願 番 号

Application Number:

平成 8年特許願第201859号

出 願 人

Applicant (s):

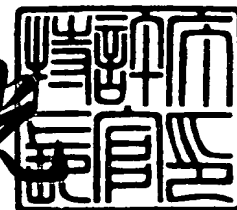
塩野義製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1997年 9月 5日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平09-3070620

【書類名】 特許願

【整理番号】 A005612

【提出日】 平成 8年 7月31日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00
C07C 39/00

【発明の名称】 新規テルフェニル化合物

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市新千里西町3-1-C22-107

【氏名】 川田 健司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市上新田1-28 K-302

【氏名】 上垣内 俊行

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県生駒郡平群町北信貴ヶ丘1-4-10

【氏名】 鈴木 隆二

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市高畑町1342

【氏名】 大谷 光昭

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代表者】 塩野 芳彦

【代理人】

【識別番号】 100103230

【弁理士】

【氏名又は名称】 高山 裕貢

【電話番号】 06-202-2161

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 8年特許願第126582号

【出願日】 平成 8年 4月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 受託証（写） 1

【包括委任状番号】 9505451

【ブルーフの要否】 要

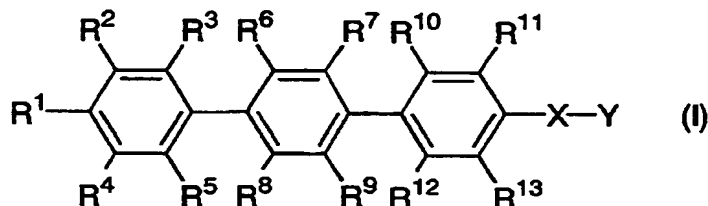
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規テルフェニル化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は各々独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアミドであり、

Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ または $-NR^{14}-$ （ここで R^{14} は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル）であり、

Yは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、Xが $-CH_2-$ であるときはYは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシであってもよい。

また、 R^1 および R^4 、 R^1 および R^2 、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、 R^6 および

R^7 、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{11} 、XおよびY、並びに R^{13} 、XおよびYは一緒になってO、S、 NR^{14} （ここで R^{14} は水素または低級アルキル）を含んでいてもよい5～6員環を形成してもよい。

ただし、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 のうち1以上がハロゲンであり、それ以外が水素である場合、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が全てハロゲンである場合、および $R^2 \sim R^{13}$ が全て水素である場合を除く。

また、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が同時に全て水素であるとき、 R^1 は水素、フッ素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシでないか、または R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^{12} は全て水素であるか、または R^{13} は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロまたはシアノでない。

さらに R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の少なくとも1つが水素以外の基であるとき、 R^1 はメチルまたはアセチルオキシでないか、または R^{13} は水素、置換されていてよい低級アルキルオキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアミドでないか、または $-X-Y$ はメチルオキシでない。]

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項2】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は各々独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアミドであり、

Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ または $-NR^{14}-$ （ここで R^{14} は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル）であり、

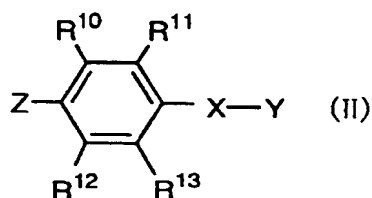
Yは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルであり、また、 R^1 および R^4 、 R^1 および R^2 、 R^2 およ

び R^3 、 R^4 および R^5 、 R^6 および R^7 、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{11} 、XおよびY、並びに R^{13} 、XおよびYは一緒になってOを含んでいてもよい5～6員環を形成してもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R^1 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシであり、 R^2 が水素、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であるか、または R^1 と一緒に $-\text{OCH}_2\text{O}-$ を形成し、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素またはハロゲンであり、 R^7 および R^8 が各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシであり、 R^9 が水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアミドであり、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が水素またはハロゲンであり、 R^{12} が水素であり、 R^{13} がヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシまたはホルミルであり、Xが $-\text{O}-$ であり、Yが置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルであり、 R^1 および R^4 並びに R^{13} 、XおよびYは一緒になってOを含む5～6員炭素環を形成してもよい、請求項1記載の化合物。

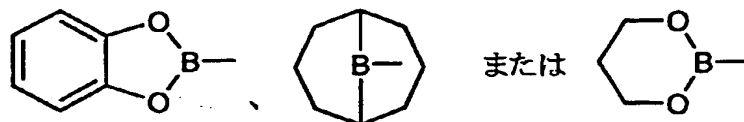
【請求項4】 式(II)：

【化2】



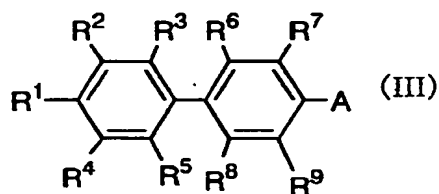
(式中、 $R^{10} \sim R^{13}$ 、XおよびYは前記と同義であり、Zはジヒドロキシボラン、ジ低級アルコキシボラン、ジ低級アルキルボラン、

【化3】



である)で示される化合物と式(III):

【化4】

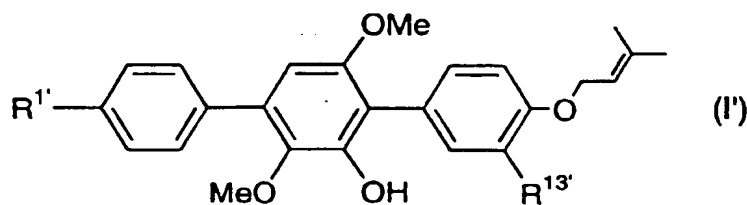


(式中、 $R^1 \sim R^9$ は前記と同義であり、Aはハロゲンまたは $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ (ここでnは0~4の整数)である)

で示される化合物を反応させることを特徴とする、請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項5】 アスペルギルス (Aspergillus) 属に属し、式(I')

【化5】



(式中、 $R^{1'}$ は水素またはヒドロキシであり、 $R^{13'}$ はヒドロキシまたはメトキシである。

で示される化合物を産生し得る微生物を培養し、得られた培養物から該化合物を採取することを特徴とする、化合物(I')の製造方法。

【請求項6】 アスペルギルス カンディダス (Aspergillus candidus) に属し、式 (I') で示される化合物を産生する微生物。

【請求項7】 アスペルギルス カンディダス RF-5762 (Aspergillus candidus RF-5762) (FERM P-15439) である請求項6記載の微生物。

【請求項8】 請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項9】 請求項1記載の化合物を有効成分とする免疫抑制剤。

【請求項10】 請求項1記載の化合物を有効成分とする抗アレルギー剤。

【請求項11】 請求項1記載の化合物を有効成分とする抗癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬として有用な化合物とその製造方法、およびその用途に関する。詳しくは、免疫抑制作用、抗アレルギー作用および抗癌作用を有する新規テルフェニル化合物とその製造方法、並びにそれを含有する、免疫抑制剤、抗アレルギー剤および抗癌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年数多く行なわれるようになった移植手術の大きな課題は、術後の移植片に対する拒絶反応である。それを回避することが移植手術の成否を決定するといっても過言ではない。

そうした中で、アザチオプリン、コルチコイド、シクロスポリンAやタクロリムス等種々の免疫抑制剤が開発・実用化され、臓器または組織移植に対する拒絶反応、骨髄移植によって起こる移植片対宿主反応の予防および治療に用いられている。しかし、これらも効果や副作用の点で必ずしも満足できるものではない。

【0003】

また、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等のアレルギー疾患の治療にはステロイド剤、抗ヒスタミン剤、ケミカルメディエーター遊離抑制剤、気管支拡張剤等が繁用されている。さらに、上述の免疫抑制剤もアレルギー性

疾患の治療に用いられている。

しかし、いずれも強い副作用を有する、喘息の急性発作には効果が少ない、多剤の併用の必要がある、等の問題点を残しており、満足のいく治療効果をもたらすものではなく、根本的なアレルギー性疾患の治療剤とはなっていない。

【0004】

一方、抗癌剤も多数の医薬品が実用化されてはいるが、抗癌作用の強い場合でも、多くは副作用としての毒性も併せ持っている為、その使用量が限定されている。

これらの状況から、強い活性を有し、かつ安全に用いることができる免疫抑制剤、抗アレルギー剤および抗癌剤の開発が望まれていた。

【0005】

本発明化合物と同系統の化合物が、ケミカル・ファーマシューティックス・ビューリチン (Chemical Pharmaceuticals Bulletin, 24 (4), 613-620 (1976))、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (The Journal of Antibiotics, 32 (6), 559-564 (1979)) およびアグリカルチュアル・バイオリジカル・ケミストリー (Agricultural Biological Chemistry, 49 (3), 867-868 (1985)) 等に記載されている。これらの文献には、ウニの胚細胞やヒラ細胞に対して毒性を有することが開示されているが、免疫抑制作用、抗アレルギー作用及び抗癌作用については全く言及されていない。

【0006】

【発明が解決すべき課題】

本発明の目的は、優れた免疫抑制作用、抗アレルギー作用または抗癌作用を有する新規化合物、その製造方法およびそれを含有する免疫抑制剤、抗アレルギー剤および／または抗癌剤を提供することにある。

【0007】

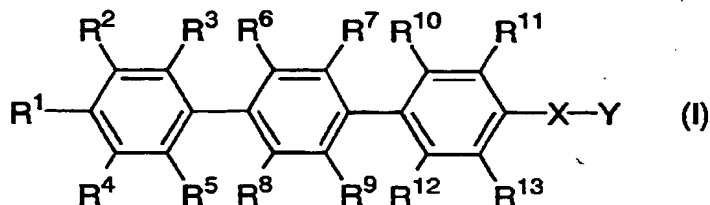
【課題を解決する為の手段】

本発明者らは、上記の状況に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、糸状菌の一種であ

るアスペルギルスカンディダス (*Aspergillus candidus*)
 RF-5762株の培養液中に強い免疫抑制作用、抗アレルギー作用および腫瘍
 細胞増殖抑制作用を有する化合物が含まれていることを見出し、その活性化合物
 (I') を単離・精製した。さらに、それらの化合物の構造を解析してその全合
 成方法を確立し、それをもとに様々な誘導体を合成した。即ち、本発明は式 (I
) :

【0008】

【化6】



【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13}
 は各々独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換基を有してい
 てもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基
 を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルケニル
 オキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよ
 い低級アルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置
 換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、ニトロ、シアノ、ホル
 ミル、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアミド
 であり、

Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ または $-NR^{14}-$ （ここで R^{14} は水素または置
 換基を有していてもよい低級アルキル）であり、

Yは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級ア
 ルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよ
 いアシル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよ

いシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、Xが $-CH_2-$ であるときはYは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシであってもよい。

また、 R^1 および R^4 、 R^1 および R^2 、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、 R^6 および R^7 、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{11} 、XおよびY、並びに R^{13} 、XおよびYは一緒になってO、S、 NR^{14} （ここで R^{14} は水素または低級アルキル）を含んでいてもよい5～6員環を形成してもよい。

ただし、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 のうち1以上がハロゲンであり、それ以外が水素である場合、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が全てハロゲンである場合、および $R^2 \sim R^{13}$ が全て水素である場合を除く。

また、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が同時に全て水素であるとき、 R^1 は水素、フッ素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシでないか、または R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^{12} は全て水素であるか、または R^{13} は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロまたはシアノでない。

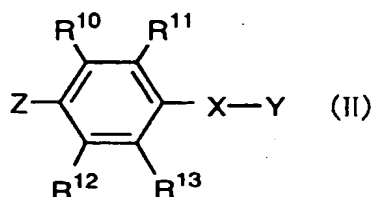
さらに R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の少なくとも1つが水素以外の基であるとき、 R^1 はメチルまたはアセチルオキシでないか、または R^{13} は水素、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアミドでないか、または $-X-Y$ はメチルオキシでない。]

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供するものである。

【0009】

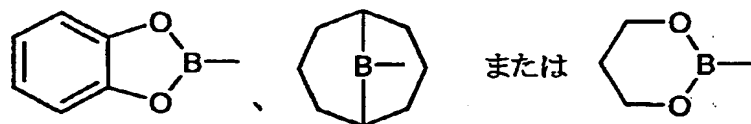
また、本発明は、式（II）：

【化7】



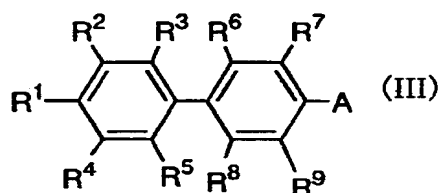
(式中、 $R^{10} \sim R^{13}$ 、XおよびYは前記と同義であり、Zはジヒドロキシボラン、ジ低級アルコキシボラン、ジ低級アルキルボラン、

【化8】



である)で示される化合物と式(III)：

【化9】

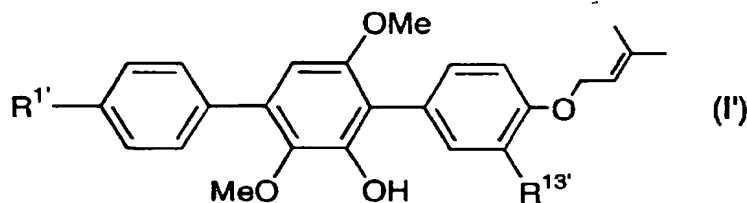


(式中、 $R^1 \sim R^9$ は前記と同義であり、Aはハロゲンまたは $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ (ここでnは0~4の整数)である)

を反応させることを特徴とする、化合物(I)の製造方法を提供するものである。

また、本発明はアスペルギルス属に属し、化合物(I')：

【化10】



(式中、 $R^{1'}$ は水素またはヒドロキシであり、 $R^{13'}$ はヒドロキシまたはメトキシである。)

を産生し得る微生物を培養し、得られた培養物から該化合物を採取することを特徴とする、化合物(I')の製造方法を提供するものである。

【0010】

さらに、本発明はアスペルギルス カンディダスに属し、化合物（I'）を産生する微生物に関する。

また、別の態様として、化合物（I）を含有する医薬、詳しくは免疫抑制剤、抗アレルギー剤および／または抗癌剤を提供する。さらに、化合物（I）を投与することを特徴とする、免疫反応の抑制の方法、アレルギー性疾患の治療の方法または予防の方法および／または癌の治療の方法を提供する。さらに別の態様として、免疫反応の抑制、アレルギー性疾患の治療または予防、癌の治療のための医薬を製造するための、化合物（I）の使用を提供する。

【0011】

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。これらは任意の位置がヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環等で置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ」のアルキル部分も上記と同様である。

【0012】

「置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル」の低級アルキル部分は、上記低級アルキルと同様である。これらは任意の位置がヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいヘテロ環等で置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルケニル」とは、炭素数2～10の直鎖状

または分枝状のアルケニルを意味する。具体的にはビニル、プロペニル、イソプロペニル、アリル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等を包含し、任意の位置に1以上の二重結合を有していてもよい。その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロ環等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ」の低級アルケニル部分も上記と同様である。

【0013】

「置換基を有していてもよいアシル」とは炭素数1～10のアシルを意味し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオニル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等を包含する。これらはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールまたはヘテロ環等で置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよいアシルオキシ」のアシル部分も上記アシルと同様である。

【0014】

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」とは炭素数3～6の炭素環であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、等を包含し、任意の位置に置換基を有していてもよい。置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環、置換基を有していてもよいアリール等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを意味する。具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を包含し、これらは任意の位置に上記シクロアルキルのも

のと同様の置換基を有していてもよい。

【0015】

「置換基を有していてもよいアミノ」とは、置換アミノおよび非置換アミノを包含し、置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミド」とは、置換アミドおよび非置換アミドを包含し、置換基は上記置換アミノのものと同様である。

【0016】

「置換基を有していてもよいアリール」とは、フェニル、ナフチル等を包含し、任意の位置に置換基を有していてもよい。置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環、置換基を有していてもよいアリール等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいヘテロ環」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロ環を意味する。具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、キサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の縮合芳香族ヘテロ環、エチレンオキシジニル、ジオキサニル、チイラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル等の脂環式ヘテロ環を包含する。これらは任意の位置に1以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキルオキシカルボニル、低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロ環、置換基を有していてもよいアリール等の置換基を有していてもよい。

【0017】

「O、S、NR¹⁴を含んでいてもよい5～6員環」とは、R¹およびR⁴、R¹およびR²、R²およびR³、R⁴およびR⁵、R⁶およびR⁷、R⁸およびR⁹、R¹⁰

および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{11} 、XおよびY、並びに R^{13} 、XおよびYが一緒になって $-O(CH_2)_mO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-S(CH_2)_mS-$ 、 $-S(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS-$ 、 $-NH(CH_2)_mNH-$ 、 $-NH(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNH-$ 、 $-O(CH_2)_mS-$ 、 $-S(CH_2)_mO-$ 、 $-S(CH_2)_mN-$ 、 $-N(CH_2)_mS-$ 、 $-O(CH_2)_mN-$ 、 $-N(CH_2)_mO-$ (m は1または2であり、 n は2または3である)等を形成し、各々の置換基が結合しているフェニルの構成炭素原子2つと一緒に5～6員環を形成することを意味する。

【0018】

本発明化合物は全て免疫抑制作用、抗アレルギー作用および／または抗癌作用を有しているが、その中でも特に以下の化合物が好ましい。

1) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は各々独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、シアノ、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよいアミドであり、Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ または $-NR^{14}-$ (ここで R^{14} は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル)であり、

Yは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルであり、また、 R^1 および R^4 、 R^1 および R^2 、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、 R^6 および R^7 、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{11} 、XおよびY、並びに R^{13} 、XおよびYと一緒に5～6員環を形成してもよい化合物、

【0019】

2) R^1 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有し

ていてもよい低級アルキルスルホニルオキシであるか、または R^4 と一緒に
てOを含む5～6員炭素環を形成する化合物、好ましくは水素、ヒドロキシ、ハ
ロゲン、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、アリアル低級アルキルオキシ
、低級アルケニルオキシ、低級アルキルスルホニルであるか、または R^4 と一緒に
になって $-OCH_2O-$ を形成する化合物、特に好ましくは水素、ヒドロキシ、
フッ素、メチルオキシメチルオキシ、ベンジルオキシ、3-メチル-2-ブテニ
ルオキシ、メタンスルホニルである化合物、

【0020】

3) R^2 が水素、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキルス
ルホニルオキシである化合物、好ましくは水素、ヒドロキシまたは低級アルキル
スルホニルオキシである化合物、特に好ましくは水素、ヒドロキシまたはメタンス
ルホニルオキシである化合物、

4) R^3 が水素である化合物

5) R^4 が水素であるか、または R^1 と一緒にになってOを含む5～6員炭素環を形
成する化合物、好ましくは水素であるかまたは R^1 と一緒にになって $-OCH_2O-$
を形成する化合物、

【0021】

6) R^5 が水素である化合物、

7) R^6 が水素またはハロゲンである化合物、好ましくは水素またはフッ素であ
る化合物、

8) R^7 が水素または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、好ましく
は水素または低級アルキルオキシである化合物、特に好ましくは水素またはメチ
ルオキシである化合物、

9) R^8 が水素または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、好ましく
は水素または低級アルキルオキシである化合物、特に好ましくは水素またはメチ
ルオキシである化合物、

【0022】

10) R^9 が水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換
基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキル

オキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいアミド、カルボキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルである化合物、好ましくは水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル低級アルケニル、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、ジ低級アルキルアミド、カルボキシまたは低級アルキルオキシカルボニルである化合物、特に好ましくは水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、エチルオキシカルボニルビニル、メチルオキシメチルオキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミド、カルボキシまたはメチルオキシカルボニルである化合物、

【0023】

11) R^{10} が水素である化合物、

12) R^{11} が水素またはハロゲンである化合物、好ましくは水素または臭素である化合物、

13) R^{12} が水素である化合物、

【0024】

14) R^{13} がヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシまたはホルミルであるか、XおよびYと一緒にあってOを含む5~6員炭素環を形成する化合物、

好ましくはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ハロゲン化アルキル、低級アルキルオキシカルボニルアルキルオキシ、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ、ハロゲン化低級アルケニルオキシ、アロイルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシまたはホルミルである化合物、

特に好ましくはヒドロキシ、フッ素、メチル、ヒドロキシメチル、ヨウ化メチル、エチルオキシカルボニルメチルオキシ、メチルオキシメチルオキシ、クロロブテニルオキシ、ブロムプロペニルオキシ、クロロプロペニルオキシ、ブロムブテニルオキシ、ジクロロプロペニルオキシ、エチルオキシカルボニル、ベンゾイルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ホルミルである化合物、

【0025】

15) Xが-O-であるか、または R^{13} およびYと一緒にあってOを含む5~6員炭素環を形成する化合物、好ましくは-O-であるか、または R^{13} およびYと一緒にあって-OCH₂O-を形成する化合物、

16) Yが置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルであるか、または R^{13} およびYと一緒にあってOを含む5~6員炭素環を形成する化合物、

好ましくは低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル低級アルキル、アリー
ル低級アルキル、低級アルキルアリール低級アルキル、ハロゲン化アリール低級
アルキル、低級アルキルオシアリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アル
キル、アロイル低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲン化低級アルケニル、ア
リール低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン化低級アルキニル、シクロア
ルケニルまたは低級アルキルオキシラン低級アルキルであるか、または R^{13} およ
びXと一緒にあって-OCH₂O-を形成する化合物、特に好ましくはイソプロ
ピル、エチルオキシカルボニルメチル、ベンジル、メチルフェニルメチル、フル
オロフェニルメチル、ジクロロフェニルメチル、メトキシフェニルメチル、ピリ
ジニルメチル、ベンゾイルメチル、プロペニル、メチルプロペニル、メチルブテ
ニル、ペンテニル、メチルペンテニル、ジメチルオクタジエニル、クロロプロペ
ニル、ジクロロプロペニル、ブロムプロペニル、ブロムブテニル、クロロブテニ
ル、フェニルプロペニル、プロピニル、ブチニル、クロロブチニル、シクロヘキ
セニル、ジメチルオキシランメチルである化合物、または

【0026】

17) R^1 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アル
キルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有
していてもよい低級アルキルスルホニルオキシであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ
または置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシであり、 R^3 が
水素であり、 R^4 が水素であるか、または R^1 と一緒にあって-OCH₂O-を形
成し、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素またはハロゲンであり、 R^7 および R^8 が各々

独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルオキシであり、 R^9 が水素、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいアミドであり、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が水素またはハロゲンであり、 R^{12} が水素であり、 R^{13} がヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいアシルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルオキシまたはホルミルであり、 X が $-O-$ であり、 Y が置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルケニルであり、 R^1 および R^4 並びに R^{13} 、 X および Y は一緒になって O を含む5～6員炭素環を形成してもよい化合物が好ましい。

【0027】

「本発明化合物」という場合には化合物(I)の製薬上許容される塩も包含される。例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

本発明化合物はその水和物をも包含し、化合物(I)1分子に対して1以上の水分子と結合していてもよい。また、本発明化合物(I)はアトロプ異性体をも包含している。

【0028】

本発明における化合物(I)とは、化学合成によって得ることが可能な化合物群であり、化合物(I')とは、化学合成に加えて微生物培養によっても得ることが可能な化合物群である。化合物(I')は化合物(I)の定義中に包含されている。

以下に本発明化合物(I')の微生物培養による製造方法および本発明化合物

(I) の製造方法を説明する。

【0029】

化合物 (I') の微生物培養による製造方法

本微生物培養法においては、本発明化合物 (I') を産生し得る微生物を通常の発酵生産に用いる培地組成、培地条件で培養し、通常の発酵生産物を分離採取する方法により化合物 (I') を単離する。

【0030】

本発明化合物 (I') を産生し得る微生物としては、アスペルギルス属に属する微生物、例えばアスペルギルス カンディダス RF-5762 株が例示される。アスペルギルス カンディダス RF-5762 株は以下のような形態学的性状を有していた。

本菌株はツアベック寒天培地上、コロニーは白色からクリーム色を呈し、扁平で、辺縁は切裂状である。分生子頭の生育は良好で、コロニー裏面は無色からクリーム色である。時として寒天中に茶色の色素を出す。分生子頭は直径 150 ~ 250 μm のゆるい球形で、後に裂けて分枝し、同時に直径 25 ~ 50 μm の小型分生子頭も形成される。

分生子柄は長さ 20 ~ 300 μm 、直径 4 ~ 6 μm で壁面は薄く、隔壁がある。頂のうは球形 ~ 長球形で、13 ~ 15 \times 13 ~ 15 μm である。表面にメトレを形成するが、小型の分生子頭ではこれを欠き、ペニシラス状になる。メトレは 3.5 ~ 4.5 \times 6.5 ~ 7.5 μm で、ときに肥大化し、球形 ~ 洋ナシ形となり、サイズは 10 ~ 14 \times 10 ~ 14 μm である。フィアライドは 1.5 ~ 2.5 \times 4 ~ 8 μm 。分生子は直径 2.5 ~ 4 μm の球形で、表面は平滑である。生育温度は 14 $^{\circ}\text{C}$ ~ 36 $^{\circ}\text{C}$ であり、至適生育温度は 22 $^{\circ}\text{C}$ ~ 32 $^{\circ}\text{C}$ である。

【0031】

以上の性状を文献 (ザ・ジーナス・アスペルギルス (The genus *Aspergillus*), 347-350 (1965) ウィリアムス&ウィルキンス社 (Williams & Wilkins); ジャーナル・オブ・ジ・アンチバクテリアム・アンド・アンチフungal・エイジェンツ (Journal of the Antibacterium and Antifungal Ag

ents) 19 (9), 489-495 (1991); 菌類図鑑(下), 1006-1045 (1977)、講談社; コンペンディウム・オブ・ソイル・フンギ・リプリント (Compendium of Soil Fungi Reprint) 1993, 83-85) に記載されているアスペルギルス属の既知種と比較した。その結果、本菌をアスペルギルス カンディダス (Aspergillus candidus Link ex Link 1824) と同定した。尚、本菌株は工業技術院生命工学工業技術研究所に受託番号「FERM P-15439」として平成8年(1996)年2月15日より寄託されている。

【0032】

本発明化合物(I')の生産用培地としては、炭素源、窒素源及び無機塩を適量含有するものであれば合成培地または天然培地のいずれでも好適に用いることができる。必要に応じて、ビタミン類またはその他栄養物質を適宜加えてもよい。炭素源としては例えば、グルコース、マルトース、フラクトース、シュクロース、デンプン等の糖類、グリセロール、マンニトール、エタノール等のアルコール類、グリシン、アラニン、アスパラギン等のアミノ酸類、グルコン酸、ピルビン酸、酢酸等の脂肪酸類等の一般的な炭素源より微生物の資化性を考慮して1種または2種以上を適宜選択して用いればよい。

【0033】

窒素源としては、大豆粉、コーンスチープリカー、ビーフエキス、ペプトン、酵母エキス、各種アミノ酸等の有機含窒素化合物またはアンモニウム塩、硝酸塩、無機窒素化合物等が挙げられ、微生物の資化性を考慮して1種または2種以上を適宜選択して用いればよい。

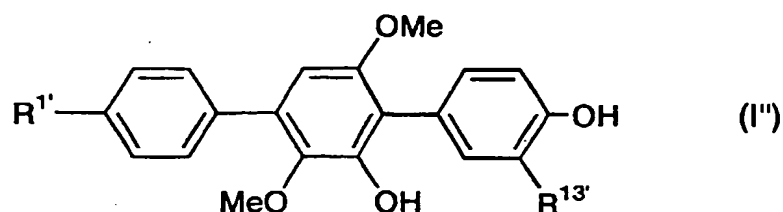
無機塩としては、例えば炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸銅、塩化マンガン、硫酸亜鉛、塩化コバルト、各種リン酸塩を必要に応じて添加すれば良い。また、消泡剤、例えば植物油、ラード、ポリプロピレングリコール等は必要に応じて添加することができる。

【0034】

培養温度は微生物が発育し、本発明化合物(I')を生産する範囲で適宜変更できるが、好ましくは15℃~30℃であり、さらに好ましくは20℃~26℃

である。pHは6～8付近が好ましく、培養時間は通常数日～数週間程度であるが、本発明化合物(I')の生産量が最高に達した時に培養を終了すればよい。培養方法は固相培養、通気攪拌培養等の通常用いられる方法であればいずれも好適に用い得る。なお、本培養工程では本発明化合物(I')の前駆体である化合物(I'')も同時に産生され得る。

【化11】



【0035】

培養物から発酵生産物を分離採取する方法には、濾過、遠心分離、各種イオン交換樹脂やその他の活性吸着剤による吸脱着やクロマトグラフィー、各種有機溶媒による抽出等を適当に組み合わせた通常の発酵生産物分離精製法を用いることができる。例えば、培養物より分離した菌体を有機溶媒（酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン等）で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと高速液体カラムクロマトグラフィーを組み合わせることで分離精製すればよい。

【0036】

また、本発明化合物(I')の一つである、式(I')においてR¹およびR²がヒドロキシである化合物（以下化合物(I-1)とする）をアルキル化反応に付すことによりR¹がヒドロキシ、R²がメトキシである化合物（以下化合物(I-3)とする）が得られる。

具体的には、化合物(I-1)を有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトン、ジオキサン等）に溶解し、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩または三級アミン等の塩基性助剤を加える。ここで用いられるアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩としては例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび炭酸カルシウム等が挙げられる。また、三級アミンとしては例

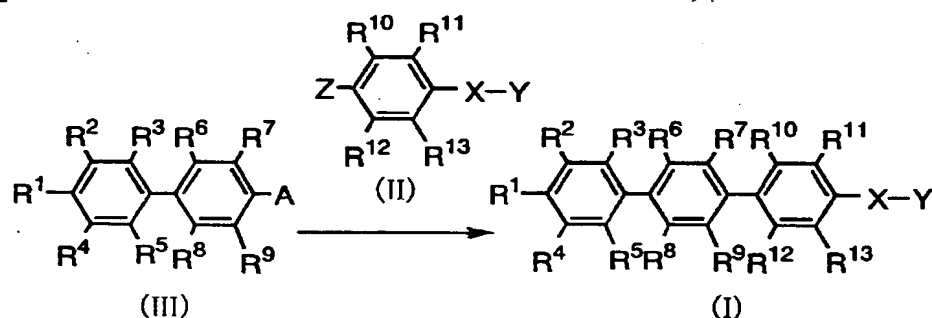
例えばトリエチルアミン等が挙げられる。次いで得られた溶液にジメチル硫酸、ベンゼンスルホン酸等のメチル硫酸エステル類またはヨウ化メチルおよび臭化メチル等のメチルハライド等のメチル化剤を加えてメチル化すればよい。

【0037】

化合物(I)の製造方法

本発明化合物(I)は、下記に示すごとく、一般式(II)で示されるボラン化合物と一般式(III)で示されるビフェニル誘導体とを反応させることにより製造し得る。

【化12】



(式中、 $R^1 \sim R^{13}$ 、X、Y、ZおよびAは前記と同義)

【0038】

化合物(II)と化合物(III)を適当な溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、メタノール等)と水との混合系または無水系でパラジウム触媒(例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 等)の存在下、塩基性条件(K_3PO_4 、 NaHCO_3 、 NaOEt 、 Na_2CO_3 、 Et_4NCl 、 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 、 Cs_2CO_3 、 CsF 、 NaOH 、 Ag_2CO_3 等)で室温～加熱下、数分～数十時間反応させて化合物(I)を得る。

【0039】

化合物(III)における置換基Aは、鈴木反応(ケミカル・コミュニケーション(Chemical Communication) 1979, 866、有機合成化学協会誌、1993年、第51巻、第11号、第91頁～第100頁)に

適用可能な脱離基であればいずれでもよく、例えばハロゲンまたは $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ （ここで $n \sim 4$ の整数）等を用いることができる。特にハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ（以下OTfとする）等が好ましく、最も好ましくは臭素またはOTfである。

【0040】

化合物（II）の置換基Yは、鈴木反応に影響を与えない基、例えばハロゲン、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ （ここで n は $0 \sim 4$ の整数）以外の基であればいずれでもよい。具体的には、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリールおよび置換基を有していてもよいヘテロ環であり、Xが $-\text{CH}_2-$ であるときは置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ等が挙げられる。

【0041】

ただし、Yがハロゲンであっても、化合物（II）のボロン化合物と反応する置換基Aの方が、より反応性が高い場合であれば本反応は支障なく進めることが可能である。また、Yが水素であっても上記反応は可能であるが、その場合には好ましくは通常用いられるヒドロキシ保護基（例えばメトキシメチル、ベンジル、*t*-ブチルジメチルシリル、メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル等）で保護した後、上記反応に付し、その後で通常の脱保護反応を行う。

【0042】

上記化合物中、置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^{13}$ は、この反応に影響を与えない基（例えばハロゲン、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ （ここで n は $0 \sim 4$ の整数）以外の基）であるか、あるいは通常用いられる反応により $\text{R}^1 \sim \text{R}^{13}$ に変換され得る置換基であって、反応に応じて適当な段階で $\text{R}^1 \sim \text{R}^{13}$ に変換可能なものであればよい。

【0043】

例えば、いずれかの置換基がホルミルであり、目的とする置換基がヒドロキシである場合には、例えばバイヤービリガー（Baeyer-Villiger）

反応等を用い、一旦ホルミルオキシ基とした後、酸性条件下またはアルカリ性条件下で通常の加水分解反応を行えばよい。具体的には、化合物を適当な溶媒（例えば1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン）中、過酸（例えば過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過酸化水素）と -20°C ～加熱下、数分～数十時間反応させ、得られたホルミルオキシ基を酸性条件下（例えば塩酸と加熱）または塩基性条件下（例えば水酸化ナトリウム水溶液と加熱）で加水分解すればよい。

【0044】

また、いずれかの置換基がホルミルであり、目的とする置換基がヒドロキシメチルである場合には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素トリエチルリチウム、水素化アルミニウム、ジイソブチル水素化アルミニウム等の還元剤を用い、還元剤に応じた適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコールジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等）中、 -20°C ～ 80°C 、好ましくは氷冷下～室温で数時間反応させればよい。

【0045】

さらに、いずれかの置換基がホルミルであり、目的とする置換基が炭素数の増加したアルケニルである場合には、ウィッティッヒ (Wittig) 反応（オーガニック・リアクション (Organic Reaction)、1965年、第14巻、第270頁）により目的化合物が得られる。

いずれかの置換基がホルミルであり、目的とする置換基がカルボキシである場合には、亜塩素酸ナトリウム、ジョーンズ試薬（例えば無水クロム酸等）の酸化剤を用い、酸化剤に応じてt-ブタノール、アセトン等の溶媒中、 0°C ～加熱下で数時間反応させればよい。必要であれば2-メチル-2-ブテン、リン酸二水素ナトリウム等を添加すれば好適に反応を進めることができる。

また、いずれかの置換基がヒドロキシであって、目的とする置換基が置換アルキルオキシである場合には、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび炭酸カルシウム等の塩基存在下、

適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等）中で対応するアルキル化剤を反応させればよいが、具体的には、ヨウ化酢酸メチル、塩化酢酸エチル、塩化酢酸プロピル等の目的に応じたハロゲン化化合物と反応させることによって置換基がアルキルオキシカルボニルアルキルオキシである化合物を得ることができる。

【0046】

いずれかの置換基がカルボキシであり、目的とする置換基がアミドである場合には、適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等）中、必要であれば適当な活性化剤（例えば塩化チオニル、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化エステル等）で活性化し、アンモニア、ジメチルアミン等のアミン化合物と0℃～加熱下、数分～数時間反応させてアミド化すればよい。

いずれかの置換基が水素であり、目的とする置換基がハロゲンである場合、適当な溶媒（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸、無水酢酸等）中、必要であればルイス酸、塩酸、リン酸等の触媒存在下、通常用いられるハロゲン化剤（例えば臭素、塩素、ヨウ素、塩化亜鉛、塩化鉄、臭化鉄等）と-20℃～加熱下、数分～数十時間反応させてハロゲン化すればよい。

【0047】

化合物（I）を得る場合、上記の様に置換基-X-Yを有する化合物（II）と化合物（III）を直接反応させてもよいが、置換基-X-Yに変換し得る置換基-Wを有する化合物を化合物（III）と反応させ、最後に置換基を-X-Yに変換してもよい。

例えば、-Wがヒドロキシまたは保護されたヒドロキシである化合物には、通常用いられる反応により、目的とするアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環またはアルキルオキシ等を導入すればよい。

【0048】

具体的には、-Wを必要であれば脱保護し、適当な溶媒（例えばジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ベンゼン、ジオキサン、アセトニトリル等)に溶解し、これにアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび炭酸カルシウム等)または三級アミン(例えばトリエチルアミン等)等の塩基性助剤を加える。ここにY-Z(Zはハロゲン、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ (ここでnは0~4の整数)、 $-\text{SH}$ または $-\text{NH}_2$ である)で示される化合物(例えば、プレニルブロミド、シクロヘキセニルブロミド、シンナミルブロミド、1-ブロモ-2-ペンテン、ゲラニルブロミド、5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテン、1,3-ジクロロ-2-ブテン、3-クロロプロピン、プレニルトリフレート、シクロヘキセニルトリフレート等)を加え、 -20°C ~加熱下、数分~数十時間反応させれば、 $-\text{W}$ が $-\text{X}-\text{Y}$ に置換された目的化合物が得られる。

【0049】

また、 $-\text{W}$ がヒドロキシである化合物を無水塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸等と反応させてトリフレート化した後、パラジウム、ニッケル等の触媒存在下、適当な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等)中でアルキルヨウ化亜鉛、アルケニルヨウ化亜鉛、アルキニルヨウ化亜鉛等を反応させ、 $-\text{X}-\text{Y}$ がアルキル、アルケニルまたはアルキニル等である化合物を得る事も可能である。

【0050】

本発明化合物の1つである $-\text{X}-\text{Y}$ がアルケニルオキシである化合物を、さらにエタノール、酢酸エチル等の溶媒に溶解し、Pd-カーボン粉末、白金、ロジウム、ルテニウム、ニッケル等の触媒を用いて水素添加すれば $-\text{X}-\text{Y}$ がアルキルオキシである化合物が得られる。

また、 $-\text{X}-\text{Y}$ がアルケニルオキシである化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブタノール等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸等と反応させれば $-\text{X}-\text{Y}$ がエポキシ化アルキルオキシである化合物に変換することができる。

【0051】

尚、反応を実施する際に支障となる置換基（例えばヒドロキシ等）を有する化合物については、その基をあらかじめメチルオキシメチル、メタンスルホニル、ベンジル、トリフルオロメタンスルホニル、*t*-ブチルジメチルシリル等の保護基で保護しておき、適当な段階で適当な保護基を脱離させればよい。

例えばメタンスルホニルでヒドロキシを保護する場合、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下で塩化メタンスルホニルを氷冷下～室温で数時間反応させればよい。脱保護反応に付す場合にはジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中、1～4 Nの水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、それらの水溶液等を加え、室温～加熱下で数十分～数時間反応させればよい。

【0052】

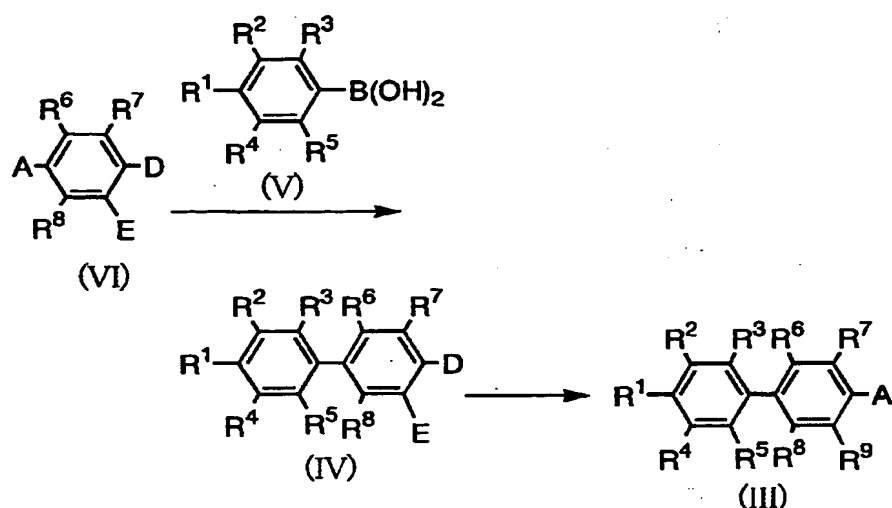
メチルオキシメチルをヒドロキシの保護基とする場合には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中で水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン等の存在下でクロロメチルメチルエーテルと反応させれば保護されたヒドロキシを得ることができる。脱保護する場合にはメタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中で塩酸、硫酸等を用いて通常の脱保護反応を行えばよい。

t-ブチルジメチルシリルを保護基とする場合には、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の溶媒中、イミダゾール、トリエチルアミン、2、6-ルチジン等の存在下で塩化*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルトリフルオレート等と反応させればよい。脱保護反応はテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラブチルフッ化アンモニウム等と反応させれば保護基の脱離が可能である。

【0053】

上記スキーム中の化合物(III)は公知の化合物を用いてもよく、また、以下のような方法により合成したものを用いてもよい。

【化13】



【0054】

まず、上記の工程と同様に公知の化合物 (V) と化合物 (VI) (A=鈴木反応に適用可能な基; 例えばハロゲンまたは $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ (ここで n は 0~4 の整数)、D=ハロゲンおよび $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ (ここで n は前記と同義) 以外の基) を反応させ、化合物 (IV) を得る。

次に、置換基 D を鈴木反応に適用可能な置換基 A に変換する。

例えば、D=水素である場合、適当な溶媒 (例えば酢酸、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、水、酢酸-酢酸ソーダ等) 中、ハロゲン化剤 (例えば臭素、塩素、ヨウ素、スルフリルクロリド、N-ブロモコハク酸イミド等) と -20°C ~加熱下、数分~数十時間反応させれば A=ハロゲンである化合物 (III) が得られる。

【0055】

また、Dが保護されたヒドロキシである場合は、適当な溶媒 (例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン) 中、塩基 (例えばピリジン、トリエチルアミン) の存在下、トリフルオロメタンスルホン化剤 (例えば無水トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホンクロリド等) と -20°C ~加熱下で数分~数十時間反応させて A=OTf である化合物 (III) が得られる。

【0056】

本発明化合物（I）はマイトジェン反応および／またはサイトカイン反応を抑制し、強い免疫抑制作用、抗アレルギー作用を示す。具体的には、T、B両細胞に対する非常に強い増殖抑制作用、IL-2、IL-4、およびIL-5等のサイトカイン産生抑制作用、および／またはIgE、IgG等の抗体産生抑制作用を有している。また、併せて強い腫瘍細胞増殖抑制作用をも有している。従って、医薬としてヒトを含む動物の免疫抑制、抗アレルギーまたは腫瘍増殖抑制のために投与することができる。

免疫抑制剤または抗アレルギー剤としての本発明化合物（I）は、臓器または組織移植に対する拒絶反応および骨髄移植によって起こる移植片対宿主反応、並びに慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、喘息、炎症性大腸炎、虚血再灌流における傷害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー、蕁麻疹および乾癬等のアレルギー性疾患の予防または治療に有用である。また、抗癌剤として種々の血液系腫瘍、固形癌等の腫瘍の治療に有用である。

【0057】

本発明化合物（I）を免疫抑制剤、抗アレルギー剤および／または抗癌剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パッカル剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。特に経口投与が好ましい。

【0058】

本発明化合物（I）の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えても良い。

【0059】

本発明化合物(I)の免疫抑制剤、抗アレルギー剤および／または抗癌剤としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05~100mg/kg/日であり、好ましくは0.1~10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005~10mg/kg/日であり、好ましくは0.01~1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回~数回に分けて投与すれば良い。

【0060】

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】

実施例中に用いる略語の意味は以下の通りである。

Bn	ベンジル
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
MCPBA	m-クロロ過安息香酸
MOM	メチルオキシメチル
Ms	メタンサルホニル

Py	ピリジン
TBS	t-ブチルジメチルシリル
Tf	トリフルオロメタンスルホニル

【0061】

実施例1 化合物(I)の分離採取

1. 発酵工程

アスペルギルス カンディダスRF-5762の発酵：グルコース5.0%、コーンステープリカー5.0%、炭酸カルシウム0.2%および水道水からなる培地100ml (pH7.0、滅菌前)を含む500ml容マイヤーフラスコに、試験管に斜面培養したアスペルギルスカンディダスRF-5762を植菌し、220回転/分の回転振盪機上、25℃で4日間培養を行った。この培養液4mlずつを、グリセリン2.0%、シュクロース2.0%、ビーフエキス0.3%、酵母エキス0.2%よりなる発酵培地100ml (pH7.0、滅菌前)を含む500ml容マイヤーフラスコ20本に植菌し、180回転/分の回転振盪機上、23℃で、12日間培養した。

【0062】

2. 分離・精製工程

発酵工程で得られた培養液2Lを減圧濾過によって濾液と菌体に分けた。菌体部はアセトン500mlで2回抽出、減圧濾過後、濾液を減圧下濃縮した後、先の濾液と共に酢酸エチル抽出 (pH6、500ml×2)を行ない、水洗後減圧下溶媒を留去し粗製物質7.85gを得た。粗製物質7.85gを30mlのクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck Kieselgel 60、70~230 mesh、32mm i. d. ×300mm)に付した。クロロホルム300ml、次いでクロロホルム：メタノール (20:1) 400mlで展開し、化合物(I-1)、(I''-1)、(I-2)および(I-3)を含む分画Fr. 1~3 (420ml)を集め、減圧下で濃縮乾固し粗精製物0.657gを得た。

【0063】

続いて溶出されるFr. 4~7 (280ml)は化合物(I''-2)を含んで

おり、それを濃縮乾固し、粗精製物0.577gを得た。さらに、クロロホルム：メタノール(20:1.5)400mlで展開し、溶出される分画Fr. 8~9(210ml)より化合物(I''-3)1.6gを、続いてさらにメタノール含量を増やしたクロロホルム：メタノール(20:10)300mlで溶出される分画Fr. 10~12(160ml)より化合物(I''')を含む粗精製物1.46gを得た。

【0064】

2-1. 化合物(I-1)、(I''-1)、(I-2)、(I-3)の分離

化合物(I-1)、(I''-1)、(I-2)および(I-3)を含む分画Fr. 1~3粗精製物(0.657g)は再びシリカゲルクロマトグラフィー(Merck Kieselgel 60, 70~230 mesh, 20mm i. d. ×350mm)に付した。粗精製物0.657gを展開溶媒トルエン：アセトニトリル(85:15)、5mlに溶解し、同溶媒で展開して5gずつフラクションを集めた。Fr. 13~16に化合物(I-2)、Fr. 23~26に化合物(I-3)、Fr. 27~33に化合物(I-1)および(I''-1)がそれぞれ含まれており、各分画を濃縮乾固して97mg、128mg、117mgを各々得た。

【0065】

2-2. 化合物(I-1)、(I''-1)の精製

化合物(I-1)および(I''-1)を含む117mgをシリカゲルクロマトグラフィー(Merck Kieselgel 60, 70~230 mesh, 20mm i. d. ×350mm)に付し、展開溶媒トルエン：アセトニトリル(90:10)、3mlに溶解し、同溶媒で展開して5gずつフラクションを集めた。Fr. 48~65(90ml)に化合物(I-1)および(I''-1)が溶出された。減圧下濃縮乾固し、90mgの分画を得た。次に中圧液体クロマトグラフィーにより分離精製を行なった。YMC GEL ODS-AM120-S50, 20mm i. d. ×500mmのカラムを用い、展開溶媒として50%アセトニトリル水溶液を用いた。594~648mlに溶出される分画に化合物(I-1)が、702~756mlに溶出される分画に化合物(I-1)が溶出さ

れた。各分画を集め、減圧下濃縮し、アセトニトリルを除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ソーダで乾燥、濃縮乾固して純粋な無色粉末の(I''-1)を10mg、純粋な無色粉末の化合物(I-1)を70mgそれぞれ得た。(I''-1)は式(I'')においてR^{1'} およびR^{13'} が水素である化合物であり、ケミカル・ファーマシューティックス・ビューリチン(Chemical Pharmaceutics Bulletin, 24(4), 613-620(1976))に記載の4"-デオキシテルフェニリンであった。

【0066】

化合物(I-1) :

化合物名 : 3', 6'-ジメトキシ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-[1, 1' : 4', 1"] テルフェニル-3, 2', 4"-トリオール

性状 : 無色プリズム状結晶

溶解性 : アセトン、酢酸エチル、クロロホルムに可溶 水に不溶

融点 : 155.5~156℃

HR-LSIMS, m/z : 計算値C₂₅H₂₆O₆ : 422.1728

実測値 : 422.1730 [M] +

LSI-MS, m/z : 422 [M] +

UV (メタノール) nm (ε) :

230 (sh), 277 (25, 700)

235 (sh), 297 (26, 200) 0.01N-NaOH添加

230 (sh), 276 (24, 500) 0.01N-HCl添加

IR cm⁻¹ (KBr) : 3393, 2932, 1611, 1588, 1522, 1490, 1117, 1071, 1001

【0067】

¹H NMR (アセトン-d₆, 600MHz) δ : 1.77 (3H, br. s like), 1.79 (3H, br. s like), 3.37 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.63 (2H, br. d like, J=6.6Hz), 5.52 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 6.92 (1H, d, J=2.2Hz), 6.94 (2H, m

), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.54 (2H, m), 7.62 (1H, br. s), 7.78 (1H, s), 8.64 (1H, br. s)
¹³CNMR (アセトン-d₆, 150MHz) δ: 18.31 (q), 26.00 (q), 56.04 (q), 60.67 (q), 66.18 (t), 103.85 (d), 112.75 (d), 116.06 (d), 117.61 (s), 118.97 (d), 121.44 (d), 123.15 (d), 127.91 (s), 130.48 (s), 130.85 (d), 133.54 (s), 137.50 (s), 140.04 (s), 146.23 (s), 146.79 (s), 149.24 (s), 154.51 (s), 157.79 (s)

【0068】

TLC R_f 値 (濃硫酸試薬で検出) : 0.23 (トルエン:アセトニトリル=85:15)

HPLC分析:

保持時間: 5.6分

カラム: YMC-Pack ODS-AM, AM-302, 4.6 i. d. × 150 mm (株式会社ワイエムシー製)

移動相: アセトニトリル:水=55:45

流速: 1 ml/分

検出: 280 nm (UV)

【0069】

2-3. 化合物 (I-2) の精製

化合物 (I-2) 成分を含む 97 mg は中圧液体クロマトグラフィーに付した。YMC GEL ODS-AM120-S5, 20 mm i. d. × 500 mm のカラムを用い展開溶媒として 70% アセトニトリル水溶液を用いた。375~435 ml に溶出される分画を集め、減圧下濃縮しアセトニトリルを除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ソーダで乾燥、濃縮乾固して純粋な無色粉末の化合物 (I-2) を 70 mg 得た。

【0070】

化合物 (I-2) :

化合物名：3', 6'-ジメトキシ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-
-[1, 1'; 4', 1''] テルフェニル-3, 2'-ジオール

性状：無色粉末

溶解性：アセトン、酢酸エチル、クロロホルムに可溶 水に不溶

HR-LSIMS, m/z : 計算値 $C_{25}H_{26}O_5$: 406.1779

実測値 406.1780 [M] +

LSI-MS, m/z : 406 [M] +

UV (メタノール) nm (ε) :

225 (sh), 274 (17, 600)

225 (sh), 255 (sh), 295 (26, 200) 0.01N-NaO

H添加

225 (sh), 273 (18, 000) 0.01N-HCl 添加

IR cm⁻¹ (KBr) : 3506, 3465, 2934, 1585, 1518,
1408, 1116, 1070, 1008

[0071]

¹H NMR (アセトン-d₆, 600 MHz) δ : 1.77 (3H, s-like),
1.78 (3H, s-like), 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s),
4.63 (2H, br. d-like), 5.53 (1H, m), 6.52 (1H, s),
6.84 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.0 Hz),
6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.44 (1H, s),
7.46 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.66 (2H, m)

¹³C NMR (アセトン-d₆, 150 MHz) δ : 18.34 (q), 26.00 (q),
56.26 (q), 61.04 (q), 66.44 (t), 104.45 (d),
113.10 (d), 118.63 (s), 119.07 (d), 121.56 (d),
123.28 (d), 127.96 (s), 128.25 (d), 129.35 (d),
129.84 (d), 133.85 (s), 137.70 (s), 139.65 (s),
140.46 (s), 146.50 (s), 147.07 (s), 149.40 (s), 154.78 (s)

【0072】

TLC R_f 値 (濃硫酸試薬で検出) : 0.54 (トルエン : アセトニトリル = 8 : 15)

HPLC 分析 :

保持時間 ; 13.5 分

カラム : YMC-Pack ODS-AM、AM-302、4.6 i. d. × 150 mm (株式会社ワイエムシイ製)

移動相 : アセトニトリル : 水 = 55 : 45

流速 : 1 ml / 分

検出 : 280 nm (UV)

【0073】

2-4. 化合物 (I-3) の精製

化合物 (I-3) 成分を含む 128 mg はアセトニトリル 1 ml に加熱溶解させた後、室温放置により生ずる沈澱物を濾去後、濾液を濃縮乾固し残査 35 mg を得た。これを高速液体クロマトグラフィーにより分離精製した。YMC-Pack ODS-AM、20 mm i. d. × 150 mm のカラムを用い展開溶媒として 70% アセトニトリル水溶液を用いた。1 回の分取は 5 mg ずつ行い、72 ~ 76 ml に溶出される分画を集めて減圧下濃縮し、アセトニトリルを除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ソーダで乾燥、濃縮乾固して純粋な無色粉末の化合物 (I-3) を 2.7 mg 得た。

【0074】

化合物 (I-3) :

化合物名 : 3, 3', 6'-トリメトキシ-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-[1, 1'; 4', 1''] テルフェニル-2', 4''-ジオール

性状 : 無色粉末

溶解性 : アセトン、酢酸エチル、クロロホルムに可溶 水に不溶

HR-LSIMS, m/z : 計算値 C₂₆H₂₈O₆ : 436.1884

実測値 436.1880 [M]⁺

LSI-MS, m/z : 436 [M]⁺

UV (メタノール) nm (ϵ) :

230 (sh), 278 (25, 300)

235 (sh), 295 (25, 100) 0.01N-NaOH添加

230 (sh), 278 (24, 500) 0.01N-HCl添加

IR cm^{-1} (KBr) : 3430, 2432, 1612, 1522, 1488,
1398, 1237, 1116, 1075

【0075】

^1H NMR (アセトン- d_6 , 600MHz) δ : 1.77 (3H, b. s like), 1.79 (3H, br. s like), 3.38 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.59 (2H, br. d like, $J=6.7\text{Hz}$), 5.53 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.95 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.54 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.65 (1H, s)

【0076】

^{13}C NMR (アセトン- d_6 , 150MHz) δ : 18.19 (q), 25.84 (q), 56.13 (q), 56.16 (q), 60.65 (q), 66.18 (t), 104.17 (d), 113.80 (d), 116.06 (d), 116.42 (d), 117.70 (s), 121.63 (d), 124.37 (d), 127.73 (s), 130.50 (s), 130.79 (d), 133.66 (s), 137.40 (s), 140.17 (s), 148.37 (s), 149.16 (s), 149.98 (s), 154.52 (s), 157.80 (s)

【0077】

TLC R_f 値 (濃硫酸試薬で検出) : 0.34 (トルエン:アセトニトリル=85:15)

HPLC分析:

保持時間: 7.4分

カラム: YMC-Pack ODS-AM, AM-302, 4.6 i. d. \times

150 mm (株式会社ワイエムシイ製)

移動相: アセトニトリル: 水 = 55 : 45

流速: 1 ml / 分

検出: 280 nm (UV)

【0078】

2-5. 化合物 (I''-2) の精製

化合物 (I''-2) 成分を含む粗精製物 0.577 g はシリカゲルクロマトグラフィー (Merck Kieselgel 60, 70~230 mesh, 2.4 mm i. d. × 200 mm) で精製を行った。粗精製物 0.577 g はトルエン: アセトニトリル (80:20) 3 ml に溶解し、同溶媒で展開し、Fr. 1~3 (120 ml) を集め減圧下濃縮し部分精製物 420 mg を得た。次に中圧液体クロマトグラフィーにより分離精製を行なった。YMC GEL ODS-AM120-S50, 20 mm i. d. × 500 mm のカラムを用い展開溶媒として 40% アセトニトリル水溶液を用いた。432~468 ml に溶出される分画を集め減圧下濃縮しアセトニトリルを除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ソーダで乾燥、濃縮乾固して純粋な無色粉末の化合物 (I''-2) を 90 mg 得た。化合物 (I''-2) は式 (I'') において $R^{1'}$ がヒドロキシ、 $R^{3'}$ が水素である化合物であり、アグリカルチュアルバイオリジカルケミストリー (Agricultural Biological Chemistry, 49 (3), 867-868 (1985) に記載のテルフェニンであった。

【0079】

2-6. 化合物 (I''-3) の精製

化合物 (I''-3) 成分を含む粗精製物 1.6 g はメタノール (6 ml) に溶解し、ノーリット SX-3 (和光純薬工業社製) (80 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌後、ノーリットを濾去して水 (14 ml) を加え、生じた沈殿を加熱溶解後、一晚室温放置する。生じた無色針状結晶を濾取し、純粋な化合物 (I''-3) を 1.0 g 得た。化合物 (I''-3) は式 (I'') において $R^{1'}$ および $R^{13'}$ がヒドロキシである化合物であり、アグリカルチュアル・バイオリジカル・ケミストリー (Agricultural Biological Chemis

try, 49 (3), 867-868 (1985)) に記載の3-ヒドロキシテルフェニリンであった。

【0080】

2-7. 化合物(I''')の精製

化合物(I''')を含む粗精製物1.46gはシリカゲルクロマトグラフィー(Merck Kiesel gel 60, 70~230 mesh, 2.4 mm i. d. × 200 mm)で精製を行った。粗精製物1.46gはトルエン:アセトニトリル(80:20)12 mlに溶解し、同溶媒で展開し、Fr. 4~8(200 ml)を集め減圧下濃縮して純粋な無色粉末の化合物(I''')を800 mg得た。化合物(I''')はアグリカルチュアルバイオロジカルケミストリー(Agricultural Biological Chemistry, 49 (3), 867-868 (1985))に記載の3, 3''-ジヒドロキシテルフェニリンであった。

【0081】

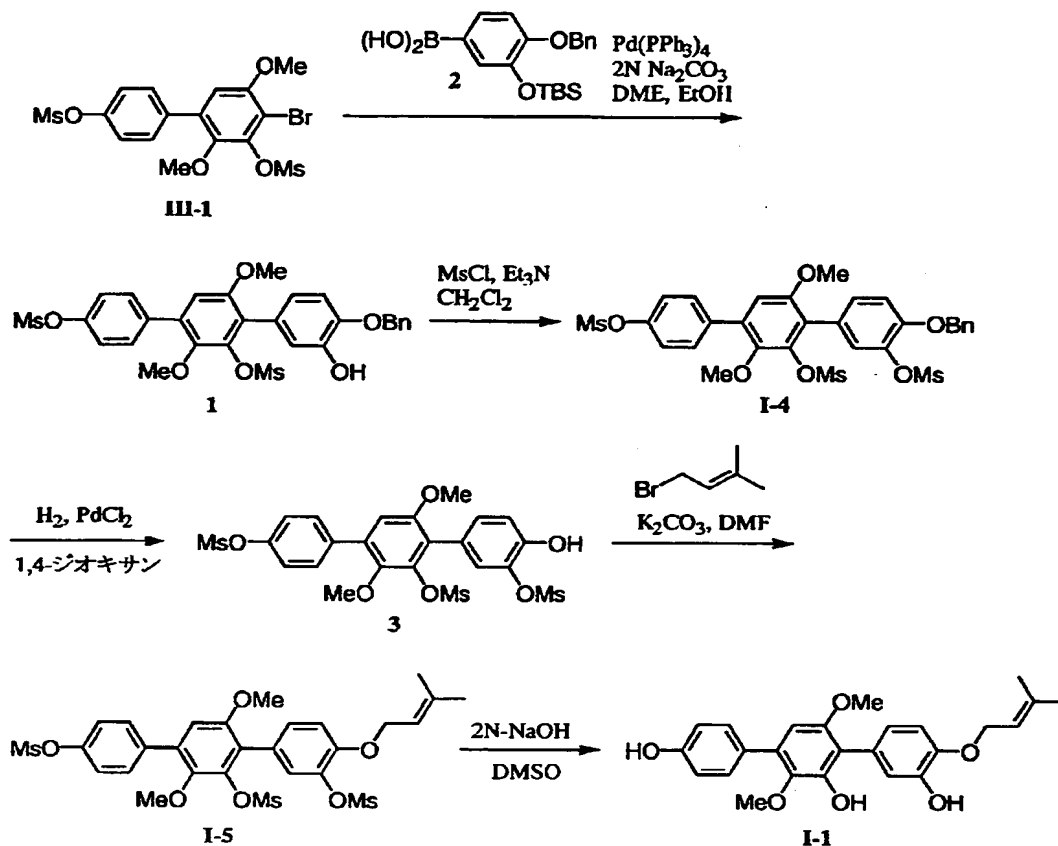
実施例2 化合物(I''-3)を用いた化合物(I-1)の製造

化合物(I''-3)354 mgのアセトン(5 ml)溶液に、無水炭酸カリウム402 mgとプレニルブロマイド149 mgをアセトン2 mlと共に加え、室温下6時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を中圧カラムクロマトグラフィー(カラム: YMC-GEL ODS-AM120-S5, 20 mm i. d. × 500 mm、溶媒: 50%アセトニトリル水溶液)に付し、10 gずつフラクションを集めた。Fr. 43~50に化合物(I-1)が溶出され、減圧下濃縮しアセトニトリルを除いた後、残渣を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ソーダで乾燥、濃縮乾固して純粋な化合物(I-1)を138 mg得た。

【0082】

実施例3 化合物(I-1)の全合成

【化14】



(第1工程) 化合物1の合成

化合物(III-1) 10.63 g (22.08 mmol) の1,2-ジメトキシエタン溶液300 mlに、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 3.60 g (3.12 mmol)を加えた。そこへ、化合物2 9.50 g (26.5 mmol)の99%エタノール溶液80 ml、2M炭酸ナトリウム水溶液125 ml (250 mmol)を加え、この反応懸濁液をアルゴン雰囲気下で、6時間加熱還流した。冷却後、反応混合物をろ過して不溶物を除去し、ろ液を2N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル1:1)で精製後、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶を行い、化合物1 11.57 g (収率87%)を無色結晶として得た。

【0083】

(第2工程) 化合物(I-4)の合成

化合物1 9.30 g (15.48 mmol)の無水塩化メチレン懸濁液60 mlに、氷冷下でトリエチルアミン3.24 ml (23.22 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド1.80 ml (23.22 mmol)を加え、同温度で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、1N塩酸80 mlで溶液を酸性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を順次、1N塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物(I-4) 9.93 g (収率95%)を無色結晶として得た。

【0084】

(第3工程) 化合物3の合成

化合物(I-4) 9.76 g (14.38 mmol)と塩化パラジウム(II) 765 mg (4.31 mmol)の1,4-ジオキサン溶液300 mlを水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。不溶物をセライトろ過で除去し、ろ液を濃縮した後、残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して化合物3 8.43 g (収率100%)を無色結晶として得た。

【0085】

(第4工程) 化合物(I-5)の合成

化合物3 4.01 g (6.81 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液40 mlに、炭酸カリウム1.45 g (10.5 mmol)とプレニルブロミド1.21 ml (10.5 mmol)を続けて加えた。窒素雰囲気下、室温で15時間攪拌した後、反応液を0.6%クエン酸水230 mlの中へ注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%クエン酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物(I-5) 4.01 g (収率90%)を無色結晶として得た。

【0086】

(第5工程) 化合物(I-1)の合成

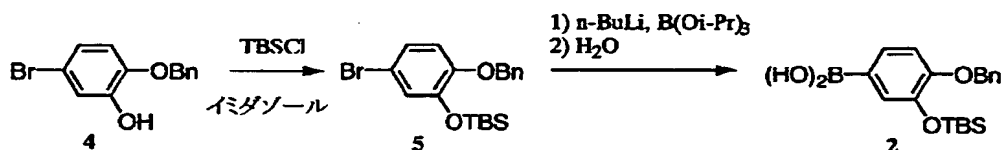
化合物(I-5) 3.80 g (5.79 mmol)のジメチルスルホキシド溶液

38 ml に、4N水酸化ナトリウム15 ml (60.0 mmol) を加え、反応混合物を60℃で4時間加温した。冷却後、1N塩酸100 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をメタノールから再結晶し、化合物(I-1) 1.72 g (収率70%) を無色結晶として得た。

【0087】

参考例1 化合物2の合成

【化15】



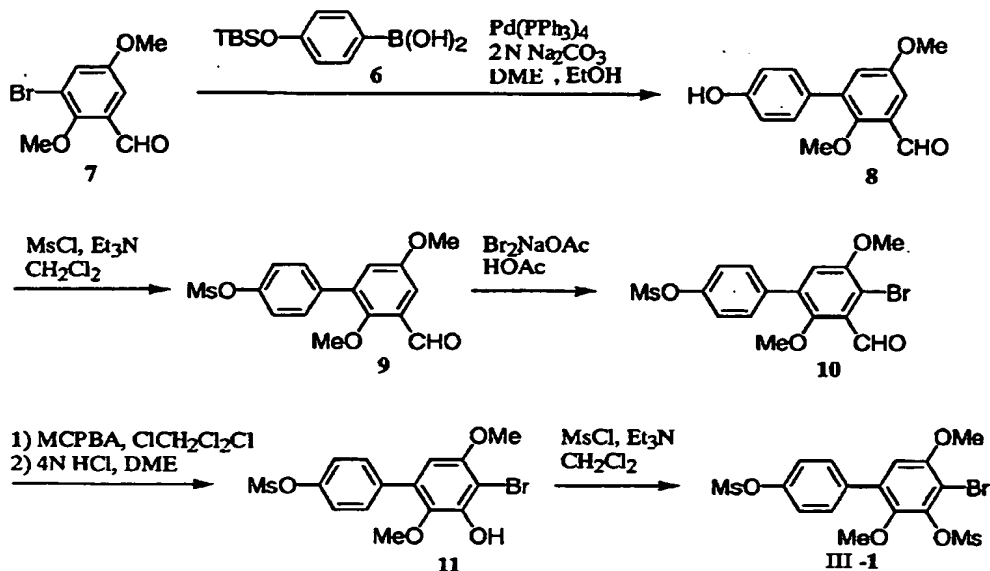
化合物4 80.0 g (0.287 mol)、 t -ブチルジメチルシリルクロリド45.87 g (0.296 mol) とイミダゾール21.46 g (0.315 mol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液330 ml を室温で19時間攪拌した。反応混合物を水1 L に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を順次、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル50:1) にて精製し、化合物5 97.20 g (収率86%) を無色油状物として得た。

化合物5 97.20 g (0.247 mol) の無水テトラヒドロフラン溶液850 ml に、窒素雰囲気下、-70℃で1.66N n -ブチルリチウム-ヘキサン溶液152 ml (0.252 mol) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。そこへ、-70℃でホウ酸トリイソプロピル171 ml (0.741 mol) を加え、ゆっくり室温に上げながら3時間攪拌した。氷冷下で水500 ml、5%クエン酸(320 ml)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を順次、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル2:1) にて精製し、化合物2 51.10 g (収率58%) を無色結晶として得た。

【0088】

参考例2 化合物(III-1)の合成

【化16】



(第1工程) 化合物8の合成

化合物7 (ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (Journal of Chemical Society) 1925, 1998記載) 15.30 g (62.4 mmol) の1, 2-ジメトキシエタン300 ml溶液に、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O) 3.60 g (3.12 mmol)を加えた。そこへ、化合物6 (イギリス特許公開公報第2276162号記載) 18.89 g (74.9 mmol) の99%エタノール溶液80 ml、2M炭酸ナトリウム水溶液125 ml (250 mmol)を加え、この反応懸濁液をアルゴン雰囲気下で、6時間加熱還流した。冷却後、反応混合物をろ過し、不溶物を除去した。ろ液を2N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル1:1) で精製後、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶を行い、化合物8 15.68 g (収率97%)を無色結晶として得た。

【0089】

(第2工程) 化合物9の合成

化合物8 15.34 g (59.39 mmol) の無水塩化メチレン240 ml 懸濁液に、氷冷下でトリエチルアミン16.6 ml (118.8 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド6.93 ml (89.09 mmol) を加え、同温度で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、1N塩酸(100 ml)で溶液を酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、1N塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物9 17.24 g (収率86%) を無色結晶として得た。

【0090】

(第3工程) 化合物10の合成

化合物9 17.03 g (50.63 mmol) の酢酸懸濁液210 mlに、室温で酢酸ナトリウム6.23 g (75.95 mmol) と臭素3.91 ml (75.95 mmol) を加え、同温度で16時間攪拌した。この反応懸濁液に臭素3.91 ml (75.95 mmol) を加え、50℃で4時間攪拌した後、更に臭素3.91 ml (75.95 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を1Mチオ硫酸ナトリウム水1 Lへ注ぎ、30分間攪拌した。析出している結晶をろ取り、水洗後、結晶をクロロホルム800 mlに溶解し、順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物10 18.12 g (収率86%) を無色結晶として得た。

【0091】

(第4工程) 化合物11の合成

化合物10 15.80 g (38.05 mmol) の1,2-ジクロロエタン懸濁液400 mlに、室温で80% α -クロロ過安息香酸12.30 g (57.05 mmol) を加え、同温度で17時間攪拌した。反応混合物を0.2Mチオ硫酸ナトリウム水360 mlへ注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を順次、0.2Mチオ硫酸ナトリウム300 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液200

ml×2で洗浄し、乾燥、濃縮した。こうして得られた残渣15.80gを1,2-ジメトキシエタン330mlに溶解し、これに4N塩酸30ml(120mmol)を加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌して冷却した後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して、化合物11 14.35g(収率97%)を淡褐色結晶として得た。

【0092】

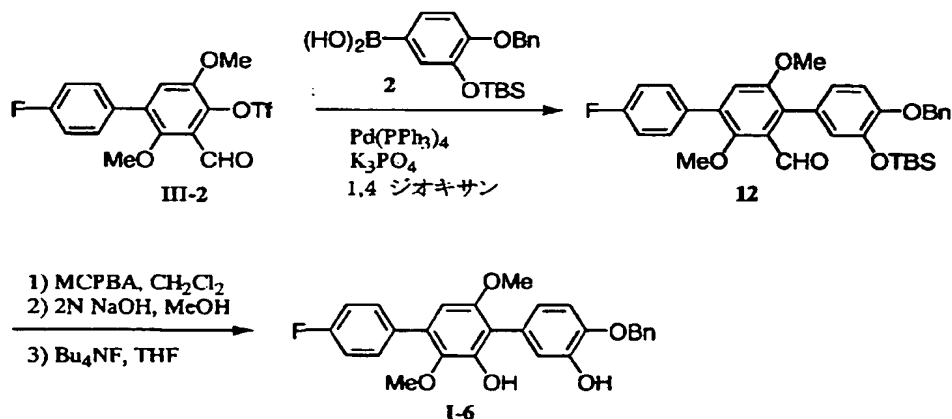
(第5工程) 化合物(III-1)の合成

化合物(I-4)と同様にして、化合物11 12.0g(29.76mmol)から化合物(III-1) 12.63g(収率88%)を無色結晶として得た。

【0093】

実施例4 化合物(I-6)の合成

【化17】



(第1工程) 化合物12の合成

化合物(III-2) 816mg(2mmol)の1,4-ジオキサン40mlの溶液に、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 114mg(0.1mmol)、化合物2 748mg(2.09mmol)、粉末無水リン酸カリウム589mg(2.77mmol)を加え窒素雰囲気下で23時間85℃で加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次2N塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル4:1)で精製し、ペンタ

ンで結晶化することにより化合物12 745mg (収率67%)を淡黄色結晶として得た。

【0094】

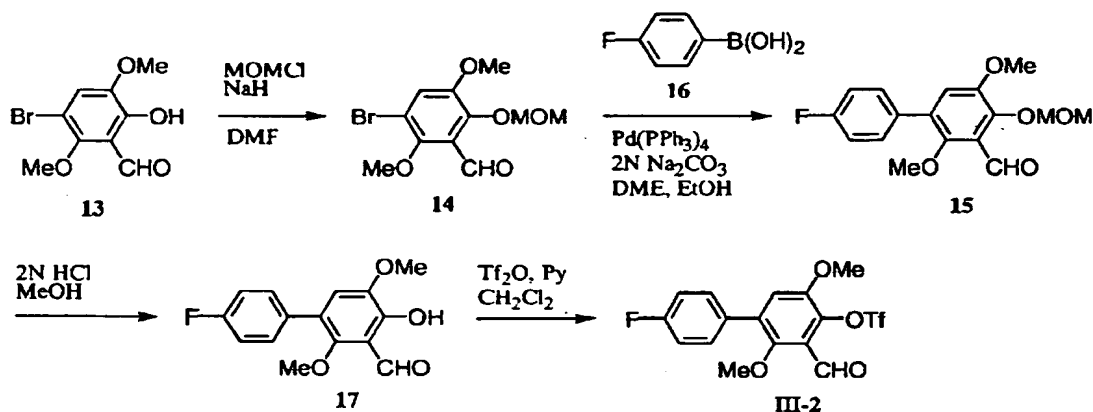
(第2工程) 化合物(I-6)の合成

化合物12 557mg (1mmol)の塩化メチレン10mlの溶液に室温で80% α -クロロ過安息香酸259mg (1.2mmol)を加え15時間撹拌した。反応液を0.1Mチオ硫酸ナトリウム水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次0.1Mチオ硫酸ナトリウム水、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。得られた残渣650mgのメタノール5mlの溶液に氷冷下で1Mナトリウムメチラートのメタノール溶液2mlを加え30分間撹拌した。反応液を2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、その抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後濃縮した。得られた残渣647mgのテトラヒドロフラン10mlの溶液に氷冷下で1Mテトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液2mlを加え30分間撹拌した。反応液を氷冷下で2N塩酸水に注ぎ酸性とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を順次、水、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル2:1)で精製することにより化合物(I-6) 275mg (収率62%)を粉末として得た。

【0095】

参考例3 化合物(III-2)の合成

【化18】



(第1工程) 化合物14の合成

化合物13 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 1987, 52, 4485) 2.61 g (10 mmol) のジメチルホルムアミド溶液26 mlに氷冷下60%油性水素化ナトリウム400 mg (10 mmol) とクロロメチルメチルエーテル836 mg (11 mmol) を加え30分間攪拌した。反応温度を室温にした後、更に1時間攪拌した。反応液は減圧下濃縮後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ペンタンより再結晶を行い化合物14 2.8 g (92%) を得た。

【0096】

(第2工程) 化合物15の合成

化合物8と同様にして、化合物14と化合物16 (東京化成製) を用いて化合物15を淡黄色油状物質として得た (収率96%)。

(第3工程) 化合物17の合成

化合物15 1.38 g (4.3 mmol) のメチルアルコールの懸濁液16 mlに2N塩酸水4 mlを加え60℃に加温下、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を順次、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮することにより化合物17 1.12 g (収率94%) を黄色結晶性残渣として得た。

【0097】

(第4工程) 化合物(III-2)の合成

化合物17 1.12 g (4.05 mmol) の無水塩化メチレン溶液12 mlに氷冷下で無水トリフルオロタンスルホン酸1.02 ml (6.08 mmol) 続いてピリジン980 ml (12.2 mmol) を加え30分間攪拌した。反応温度を室温に上げ、更に2時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し順次、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル9:1) で精製することにより化合物(III-2) 1.23 g (収率74%) を白

色結晶性残渣として得た。

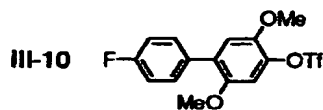
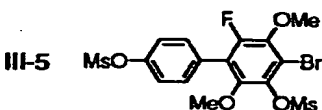
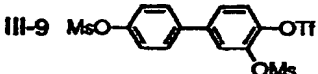
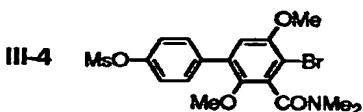
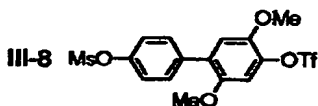
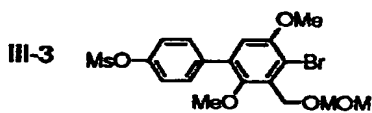
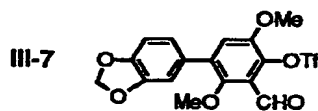
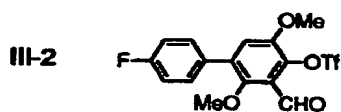
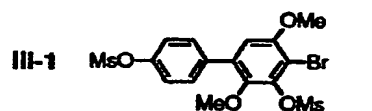
【0098】

実施例5 その他の化合物(I)の合成

以下、同様にして以下の化合物(I)を合成した。以下に化合物(III)および本発明化合物(I)の構造および物理恒数を示す。

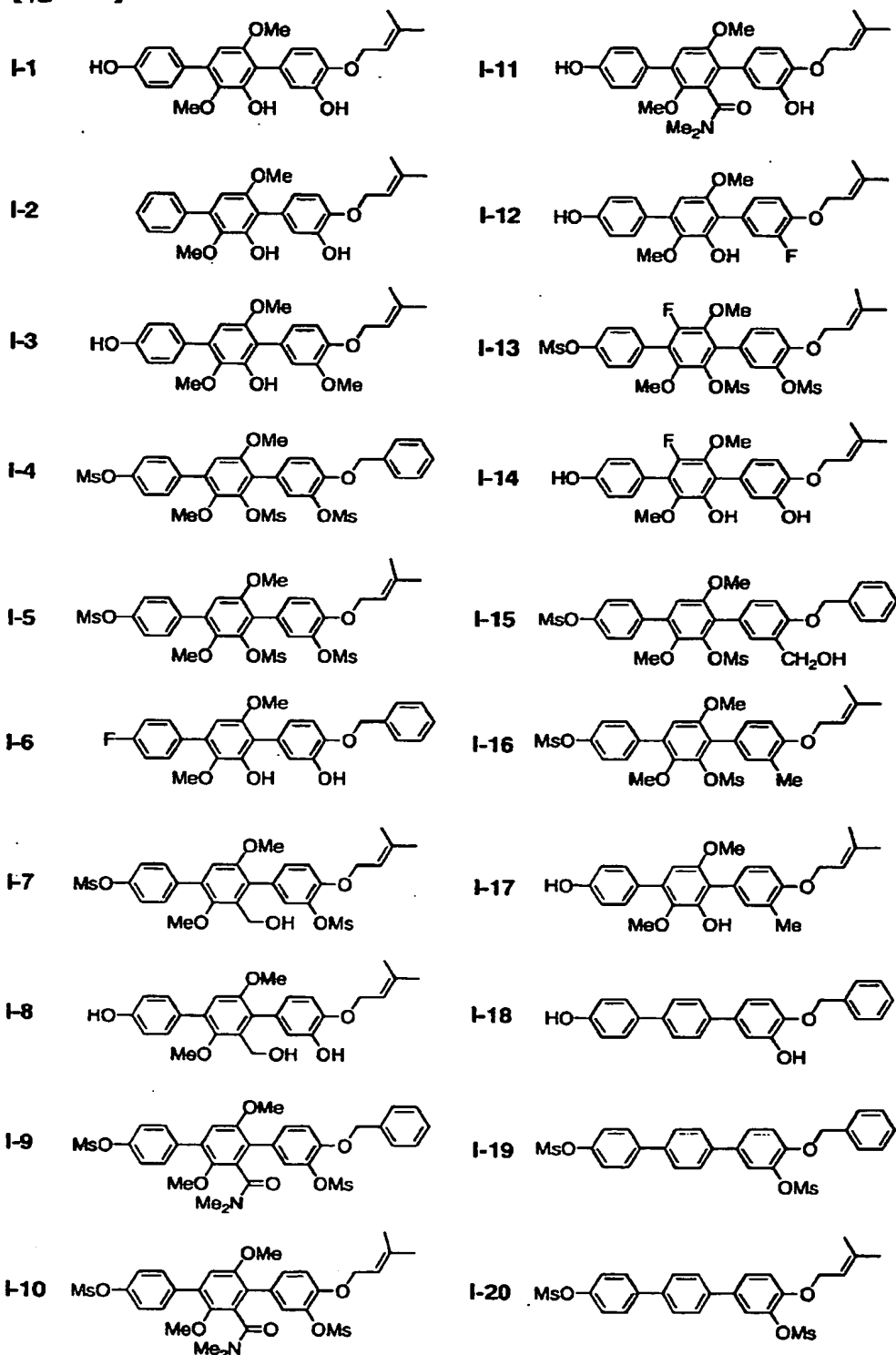
【0099】

【化19】



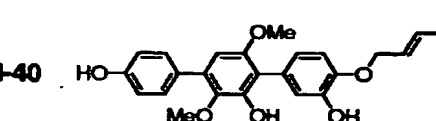
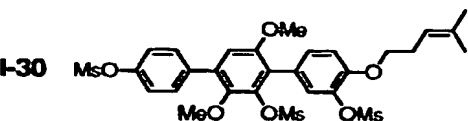
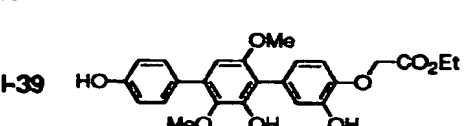
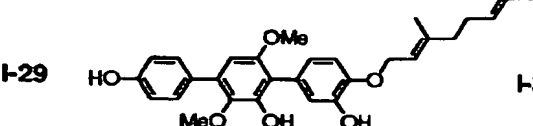
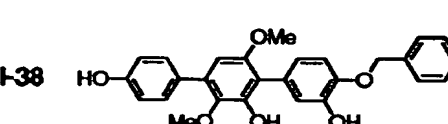
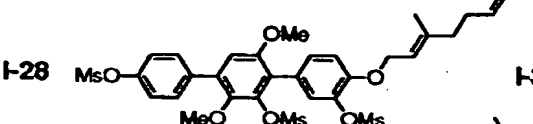
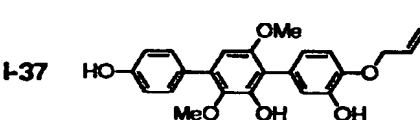
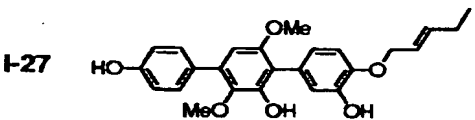
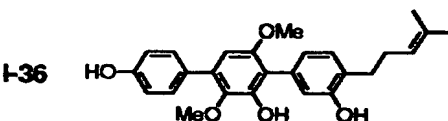
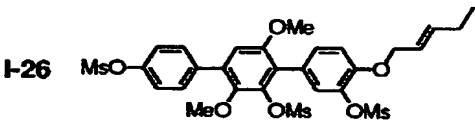
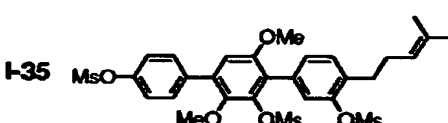
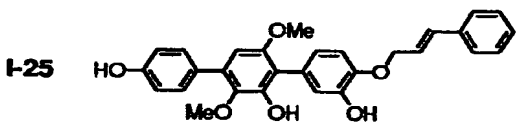
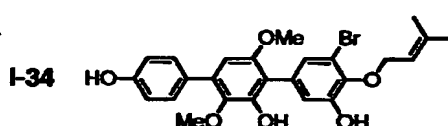
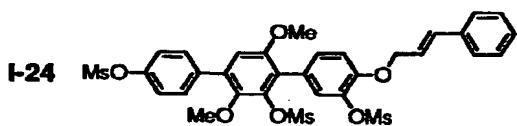
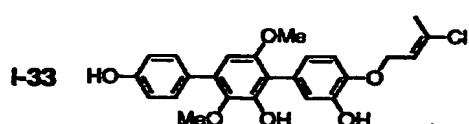
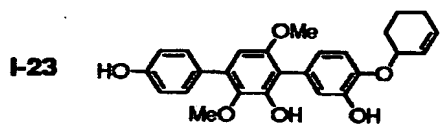
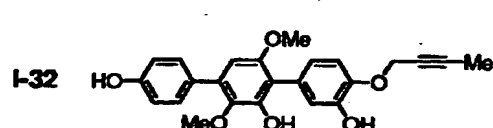
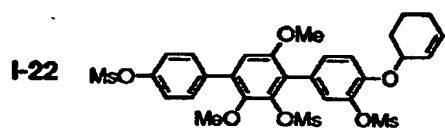
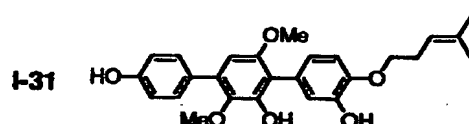
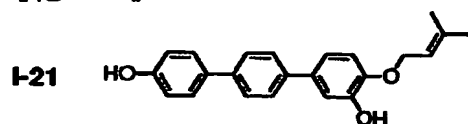
[0100]

[化20]



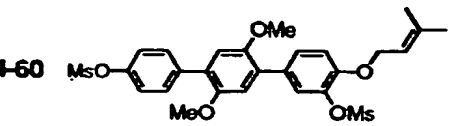
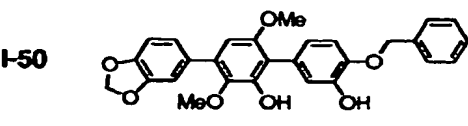
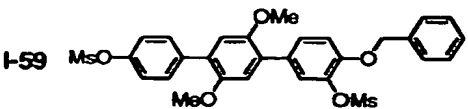
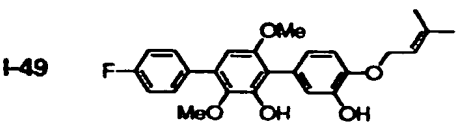
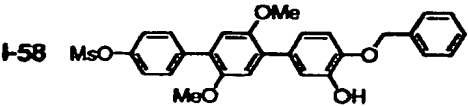
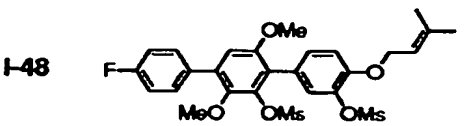
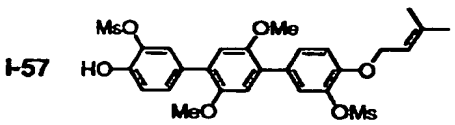
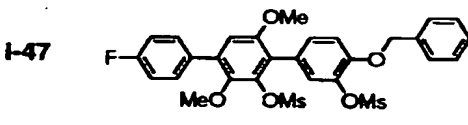
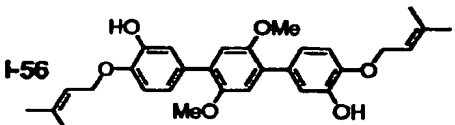
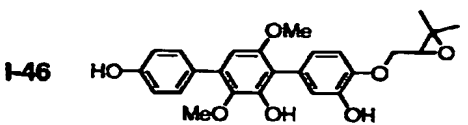
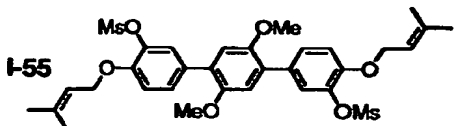
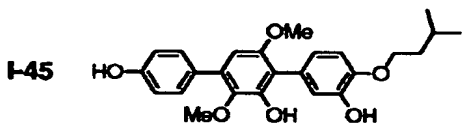
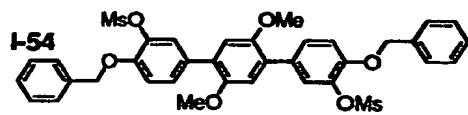
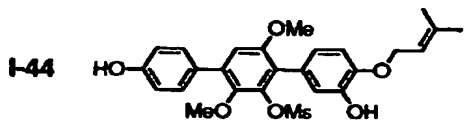
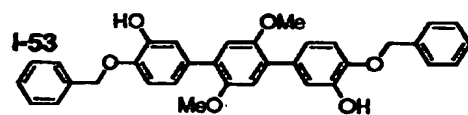
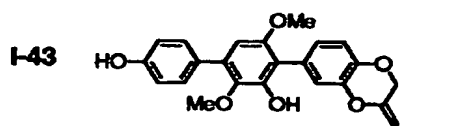
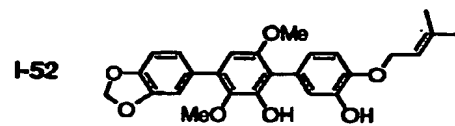
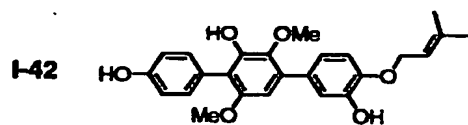
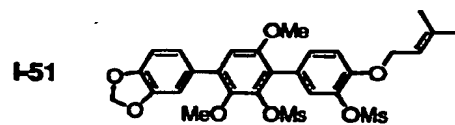
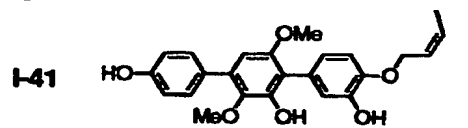
【0101】

【化21】



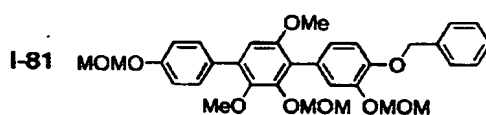
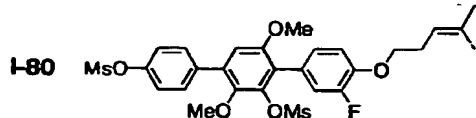
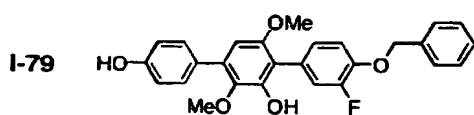
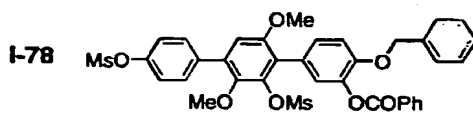
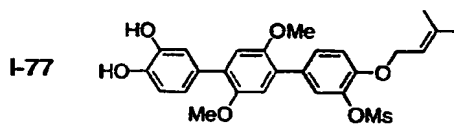
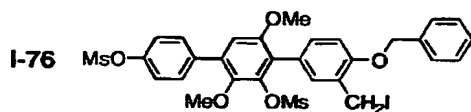
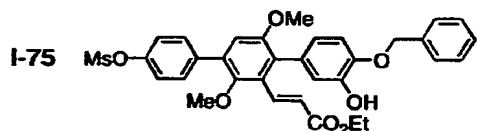
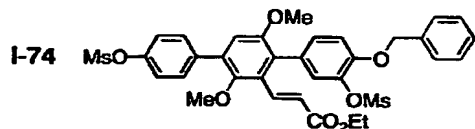
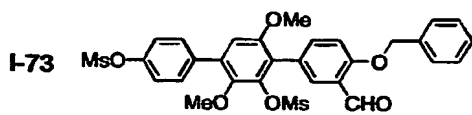
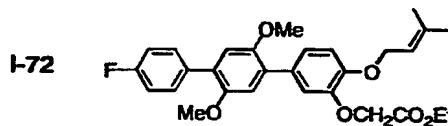
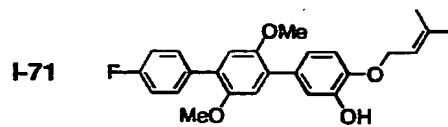
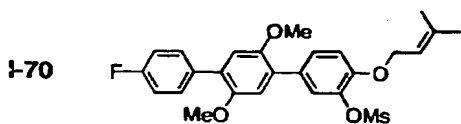
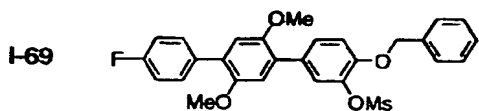
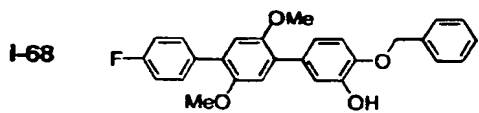
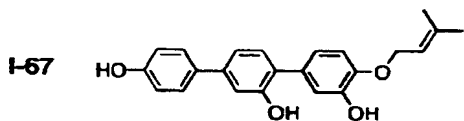
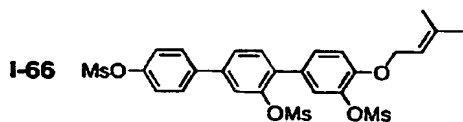
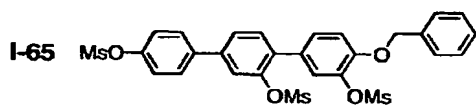
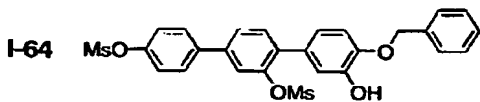
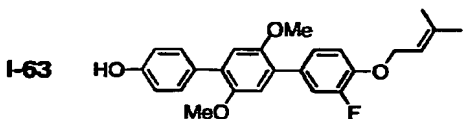
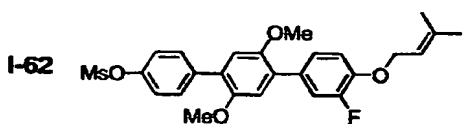
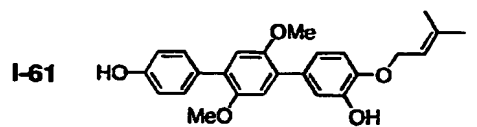
[0102]

[化22]



【0103】

【化23】



【0104】

【表1】

<p>III-1</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.21 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.16 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3410, 1480, 1366, 1146, 1089, 1004, 865 cm⁻¹</p>
<p>III-2</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.47 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 2H), 10.41 (s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 1700, 1562, 1479, 1438, 1393, 1226, 1199, 1180, 1161, 1076, 1047 cm⁻¹</p>
<p>III-3</p> <p>mp 181-182 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.21 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1504, 1467, 1370, 1235, 1152, 1038, 1010, 870, 846, 785 cm⁻¹</p>
<p>III-4</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.95 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H)</p>
<p>III-5</p> <p>mp 140-141 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.21 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1446, 1426, 1409, 1370, 1362, 1184, 1153, 1029, 973, 920, 870, 849, 776 cm⁻¹</p>
<p>III-6</p> <p>東京化成製</p>
<p>III-7</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.51 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 1691, 1600, 1577, 1474, 1447, 1422, 1388, 1352, 1252, 1237, 1227, 1201, 1134, 1124, 1082, 1038 cm⁻¹</p>

【0105】

【表2】

<p>III-8</p> <p>^1H NMR (CDCl_3) δ 3.20 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H)</p>
<p>III-9</p> <p>^1H NMR (CDCl_3) δ 3.20 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)</p>
<p>III-10</p> <p>^1H NMR (CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H)</p>

【0106】

【表3】

<p>I-1</p> <p>mp 155.5-156 °C</p> <p>¹H NMR (acetone-d₆) δ 1.77 (br s, 3H), 1.79 (br s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.63 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.49 (1H, s), 6.83 (dd, J = 2.2 and 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 3393, 2932, 1611, 1588, 1522, 1490, 1117, 1071, 1001 cm⁻¹</p>
<p>I-2</p> <p>¹H NMR (acetone-d₆) δ 1.77 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.63 (br d, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.52 (1H, s), 6.84 (dd, J = 2.0 and 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.66 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3506, 3465, 2934, 1585, 1518, 1408, 1116, 1070, 1008 cm⁻¹</p>
<p>I-3</p> <p>¹H NMR (acetone-d₆) δ 1.77 (br s, 3H), 1.79 (br s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.59 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.50 (1H, s), 6.93 (dd, J = 2.0 and 8.3 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 3430, 2432, 1612, 1522, 1488, 1398, 1237, 1116, 1075 cm⁻¹</p>
<p>I-4</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 9H), 7.60-7.75 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1373, 1361, 1179, 1149, 1079, 874, 799 cm⁻¹</p>
<p>I-5</p> <p>mp 155-157 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.43-5.55 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1519, 1481, 1364, 1179, 1153, 1083, 970, 877, 796 cm⁻¹</p>
<p>I-6</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.92-7.19 (m, 5H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.57-7.66 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3538, 3510, 3460, 3330, 1605, 1521, 1490, 1455, 1247, 1220, 1120, 1070, 1010 cm⁻¹</p>

【0107】

【表4】

<p>I-7</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.49 (br s, 2H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7 and 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3553, 3434, 1516, 1472, 1365, 1176, 1150, 973, 871 cm⁻¹</p>
<p>I-8</p> <p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.20 (br s, 2H), 4.47 (br t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.40-5.57 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75-7.00 (m, 4H), 7.40-7.55 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3435, 1518, 1475, 1459, 1261, 1223, 988 cm⁻¹</p>
<p>I-9</p> <p>mp 140-141 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.71 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 9H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1642, 1516, 1467, 1362, 1180, 1151, 1118, 1050, 867, 803, 708 cm⁻¹</p>
<p>I-10</p> <p>mp 161-162 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1643, 1516, 1467, 1362, 1277, 1236, 1180, 1150, 974, 882, 868, 847, 802, 710 cm⁻¹</p>
<p>I-11</p> <p>mp 206-207 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.3 and 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.83 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 3427, 3020, 1608, 1517, 1467, 1379, 1233, 1053, 1005, 839, 799, 759, 543 cm⁻¹</p>

【0108】

【表5】

<p>I-12</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.76 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 5.48-5.62 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3393, 1523, 1490, 1466, 1403, 1267, 1229, 1113, 1070 cm^{-1}</p>
<p>I-13</p> <p>mp 94-95 $^{\circ}\text{C}$</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6$ and 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1516, 1367, 1180, 1152, 1039, 975, 869, 799 cm^{-1}</p>
<p>I-14</p> <p>mp 148-150 $^{\circ}\text{C}$</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.42 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.98 (br s, 1H), 5.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3398, 1612, 1587, 1523, 1462, 1410, 1261, 1211, 1099, 1036, 984, 952, 919, 838, 815 cm^{-1}</p>
<p>I-15</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 9H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)</p>
<p>I-16</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.51 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)</p>
<p>I-17</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)</p>

【0109】

【表6】

<p>I-18 mp 246-247 °C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.16 (s, 3H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.49-7.64 (m, 8H) IR (KBr) 3600-3100 (br), 1594, 1453, 1387, 1296, 1253, 1010 cm⁻¹</p>
<p>I-19 ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.38 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.36-7.54 (m, 8H), 7.69-7.86 (m, 8H) IR (KBr) 1488, 1354, 1286, 1178, 1151, 1116 cm⁻¹</p>
<p>I-20 mp 162-163 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.25-5.48 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.63-7.69 (m, 2H) IR (KBr) 1489, 1363, 1290, 1177, 1154, 1115, 971, 860, 809 cm⁻¹</p>
<p>I-21 mp 195 °C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.98-7.11 (m, 3H), 7.50-7.64 (m, 6H) IR (KBr) 3600-3200 (br), 1609, 1594, 1497, 1257, 991 cm⁻¹</p>
<p>I-22 mp 145-148 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-2.20 (m, 6H), 2.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.92 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.69 (m, 2H) IR (KBr) 1517, 1481, 1390, 1362, 1270, 1244, 1180, 1151, 1077, 1012, 973, 960, 873, 817, 799, 521 cm⁻¹</p>
<p>I-23 mp 108-110 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60-2.20 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.86 (m, 1H), 5.02 (b s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.90-7.07 (m, 5H), 7.53 (m, 2H) IR (KBr) 3485, 1614, 1523, 1491, 1457, 1407, 1312, 1287, 1269, 1238, 1195, 1170, 1115, 1072, 1014 cm⁻¹</p>

[0110]

【表7】

<p>I-24 mp 188-190 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.69 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.84 (m, 2H), 6.42 (dt, J = 15.6 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 9H), 7.68 (m, 2H) IR (KBr) 1519, 1479, 1447, 1391, 1360, 1301, 1273, 1241, 1228, 1201, 1175, 1152, 1120, 1079, 1014, 974, 959, 947, 868, 819, 795, 777, 743, 521 cm⁻¹</p>
<p>I-25 mp 157-159 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.81 (m, 2H), 4.93 (b s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.46 (dt, J = 15.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.90-7.09 (m, 5H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.54 (m, 2H) IR (KBr) 3466, 1611, 1522, 1489, 1461, 284, 1248, 1192, 1165, 1114, 1073 cm⁻¹</p>
<p>I-26 mp 127-129 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 and 1.04 (both t, both J = 8.0 Hz, total 3H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.71 and 2.72 (both s, total 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.60 and 4.71 (both m, total 2H), 5.66-5.75 and 5.90-5.99 (both m, total 2H), 6.84 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.68 (m, 2H) IR (KBr) 1519, 1482, 1390, 1362, 1232, 1180, 1150, 1077, 974, 873, 815, 799, 522 cm⁻¹</p>
<p>I-27 mp 166-168 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 and 1.05 (both t, both J = 7.5 Hz, total 3H), 2.09-2.19 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.58 and 4.68 (both m, total 2H), 5.01 (b s, 1H), 5.69-5.78 and 5.87-5.95 (both m, total 4H), 6.45 (s, 1H), 6.90-7.06 (m, 5H), 7.53 (m, 2H) IR (KBr) 3531, 3489, 3306, 1523, 1492, 1459, 1408, 1314, 1287, 1270, 1255, 1234, 1224, 1118, 1072, 1018, 1005, 822 cm⁻¹</p>

【0111】

【表8】

<p>I-28</p> <p>mp 148-150 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.50 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.68 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1519, 1480, 1464, 1449, 1389, 1366, 1291, 1271, 1233, 1200, 1176, 1150, 1118, 1079, 1012, 973, 946, 876, 841, 816, 801, 523, 510 cm⁻¹</p>
<p>I-29</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.58 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.95 (b s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.91-7.08 (m, 5H), 7.54 (m, 2H)</p>
<p>I-30</p> <p>mp 149-151 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.68 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.21 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 7.68 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1520, 1483, 1389, 1363, 1296, 1180, 1151, 1079, 975, 872, 815, 799, 521 cm⁻¹</p>
<p>I-31</p> <p>mp 105-107 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.01 (b s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.90-7.06 (m, 5H), 7.53 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3477, 3388, 1523, 1489, 1469, 1402, 1285, 1261, 1248, 1227, 1196, 1175, 1164, 1115, 1100, 1073, 1011 cm⁻¹</p>
<p>I-32</p> <p>mp 155-157 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.89 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.74 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 5.00 (b s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.90-7.08 (m, 5H), 7.54 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3446, 2224, 1523, 1488, 1402, 1266, 1238, 1203, 1187, 1166, 1102, 1068, 1009 cm⁻¹</p>

[0112]

【表9】

<p>I-33</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.19 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.62 (m, 2H), 4.92 (b s, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.91-7.08 (m, 5H), 7.53 (m, 2H)</p>
<p>I-34</p> <p>mp 132-136 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.62 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3495, 3422, 1611, 1520, 1473, 1400, 1355, 1315, 1280, 1227, 1194, 1173, 1111, 1077, 1023 cm⁻¹</p>
<p>I-35</p> <p>mp 148-149 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.16-5.21 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.66-7.71 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1480, 1390, 1361, 1181, 1150, 1075 cm⁻¹</p>
<p>I-36</p> <p>mp 73-75 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3200 (br), 3100-2800 (br), 1612, 1579, 1523, 1487, 1452, 1400, 1360, 1226, 1174, 1111, 1072 cm⁻¹</p>
<p>I-37</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.65 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.54 (m, 2H)</p>
<p>I-38</p> <p>¹H NMR (acetone-d₆) δ 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H)</p> <p>IR (CHCl₃) 3522, 3348, 1699, 1612, 1589, 1521, 1489, 1458, 1402, 1288, 1114, 1071, 935 cm⁻¹</p>

【0113】

【表10】

I-39	¹ H NMR (acetone-d ₆) δ 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.8 and 8.4 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
I-40	¹ H NMR (acetone-d ₆) δ 1.75 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 5.71-5.82 (m, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H)
I-41	¹ H NMR (acetone-d ₆) δ 1.75 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.72 (m, 2H), 5.73-5.75 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 2.0 and 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H)
I-42	¹ H NMR (acetone-d ₆) δ 1.77 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.66 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H)
I-43	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 3.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.76 (dd, J = 1.8 and 0.6 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 5.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H)
I-44	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17 (br s, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88-7.00 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H)
I-45	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.74 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.54 (m, 2H)

[0114]

【表11】

<p>I-46</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 3.6 and 6.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 6.6 and 11.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.6 and 11.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.8 and 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H)</p>
<p>I-47</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.78(s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.31-7.50 (m, 7H), 7.57-7.64 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1607, 1520, 1481, 1373, 1231, 1176, 1119, 1078 cm⁻¹</p>
<p>I-48</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1603, 1521, 1483, 1376, 1366, 1176, 1085 cm⁻¹</p>
<p>I-49</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.52 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.90-7.19 (m, 5H), 7.56-7.67 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3545, 3385, 1605, 1586, 1561, 1520, 1384, 1311, 1284, 1225, 1121, 1096 cm⁻¹</p>
<p>I-50</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.88-7.19 (m, 6H), 7.31-7.48 (m, 5H)</p> <p>IR (CHCl₃) 3535, 1615, 1588, 1519, 1500, 1482, 1410, 1290, 1241, 1204, 1092, 1041 cm⁻¹</p>
<p>I-51</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)</p> <p>IR (CHCl₃) 1607, 1518, 1477, 1453, 1369, 1240, 1178, 1081 cm⁻¹</p>

【0115】

【表12】

<p>I-52</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.88-6.96 (m, 3H), 7.03-7.18 (m, 3H)</p> <p>IR (KBr) 3494, 1610, 1583, 1561, 1519, 1480, 1460, 1409, 1286, 1243, 1191, 1127, 1089, 1036 cm⁻¹</p>
<p>I-53</p> <p>mp 201-202 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.78 (s, 6H), 5.16 (s, 4H), 5.69 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 2.1 and 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.37-7.47 (m, 10H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3100 (br), 1584, 1523, 1454, 1272, 1245, 1210, 1130 cm⁻¹</p>
<p>I-54</p> <p>mp 173-175 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.12 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 5.18 (s, 4H), 6.92 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.50 (m, 12H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1523, 1492, 1356, 1290, 1263, 1210, 1182, 1114 cm⁻¹</p>
<p>I-55</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 1.81 (d, J = 0.6 Hz, 6H), 3.22 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.63 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 5.48-5.53 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 2.1 and 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1523, 1492, 1468, 1353, 1286, 1258, 1213, 1174, 1108 cm⁻¹</p>
<p>I-56</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 6H), 1.82 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 4.62 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 5.50-5.55 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.91-6.94 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 2.1 and 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3200 (br), 1523, 1492, 1271, 1242, 1210, 1186, 1034 cm⁻¹</p>
<p>I-57</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.48-5.53 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3200 (br), 1525, 1493, 1362, 1293, 1210, 1172, 1107 cm⁻¹</p>

【0116】

【表13】

<p>I-58 mp 168-169 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.18 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.1 and 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 7H) IR(KBr) 3600-3200 (br), 1488, 1382, 1369, 1269, 1206, 1174, 1146 cm⁻¹</p>
<p>I-59 mp 155-157 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 5.18 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 8H), 7.60-7.65 (m, 3H) IR (KBr) 1491, 1363, 1210, 1174, 1151, 1114 cm⁻¹</p>
<p>I-60 mp 109-110 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05-5.30 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 2.1 and 8.7 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H) IR (KBr) 1522, 1489, 1368, 1351, 1294, 1260, 1212, 1178, 1149, 1114, 975 cm⁻¹</p>
<p>I-61 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.46-5.49 (br s, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.88-7.01 (m, 5H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) IR (KBr) 3600-3100 (br), 1524, 1493, 1458, 1386, 1261, 1206, 1010 cm⁻¹</p>
<p>I-62 mp 123-124 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.52-5.57 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H) IR (KBr) 1524, 1494, 1463, 1379, 1265, 1211, 1174, 1154, 1130 cm⁻¹</p>

【0117】

【表14】

<p>I-63</p> <p>mp 118-119 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 5.52-5.57 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 4H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 2.4 and 12.9 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3100 (br), 1525, 1492, 1466, 1381, 1263, 1206 cm⁻¹</p>
<p>I-64</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.68 (m, 12H)</p> <p>IR (KBr) 3700-3200 (br), 1486, 1367, 1353, 1197, 1179, 1147 cm⁻¹</p>
<p>I-65</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.80 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.68 (m, 14H)</p> <p>IR (KBr) 1485, 1361, 1186, 1156, 1107 cm⁻¹</p>
<p>I-66</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.78 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47-5.52 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.67 (m, 9H)</p> <p>IR (KBr) 1486, 1365, 1186, 1154, 1106, 973, 926, 870, 810 cm⁻¹</p>
<p>I-67</p> <p>mp 174-176 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.45-5.49 (m, 1H), 6.82-7.43 (m, 10H), 8.84 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.53 (s, 1H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3100 (br), 1610, 1594, 1532, 1496, 1444, 1409, 1305, 1245, 1209 cm⁻¹</p>
<p>I-68</p> <p>mp 134-135 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.52-7.57 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3100 (br), 1524, 1494, 1462, 1381, 1273, 1248, 1213 cm⁻¹</p>

【0118】

【表15】

<p>I-69</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.12 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H)</p> <p>IR (KBr) 1522, 1493, 1467, 1387, 1365, 1279, 1213, 1112 cm⁻¹</p>
<p>I-70</p> <p>mp 110-111 °C</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.50-5.57 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.47-7.58 (m, 4H)</p> <p>IR (KBr) 1552, 1493, 1364, 1212, 1110, 970 cm⁻¹</p>
<p>I-71</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.77 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.50-5.55 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3536, 1520, 1493, 1386, 1271, 1241, 1210 cm⁻¹</p>
<p>I-72</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.53-5.78 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1758, 1524, 1496, 1461, 1387, 1263, 1209, 1147 cm⁻¹</p>
<p>I-73</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 8H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.92 (s, 1H)</p>
<p>I-74</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 8H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H)</p>
<p>I-75</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4 and 2.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 8H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H)</p>

【0119】

【表16】

<p>I-76</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.53 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.57 (m, 9H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H)</p>
<p>I-77</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.40-5.50 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.43-7.51 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 3600-3200 (br), 1617, 1525, 1494, 1464, 1361, 1292, 1208, 1178, 1101, 1033 cm⁻¹</p>
<p>I-78</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.57 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 3H), 8.20-8.25 (m, 2H)</p>
<p>I-79</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 3.44 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 12.3 and 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 3H), 7.45-7.56 (m, 4H)</p>
<p>I-80</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 1.68 (s, 3H), 1.75 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.55 (dt, J = 6.9 and 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17-5.28 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 1522, 1483, 1361, 1352, 1176, 1156, 1079, 963, 873, 801 cm⁻¹</p>
<p>I-81</p> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 2.96 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4 and 2.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.51 (m, 2H)</p> <p>IR (KBr) 2952, 2935, 2896, 1609, 1521, 1477, 1463, 1438, 1383, 1269, 1249, 1228, 1183, 1153, 1130, 1116, 1078, 1066, 1020, 1008, 984, 944, 922, 903, 832, 801, 730 cm⁻¹</p>

【0120】

試験例1 マウス脾細胞の試験管内マイトジェン反応における抑制効果

96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルにC3H/HeNマウス脾細胞

胞 5×10^5 個を0.1 mlの10%牛胎仔血清含有RPMI 1640培地（炭酸水素ナトリウム2 mM、ペニシリン50単位/ml、ストレプトマイシン50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、および2-メルカプトエタノール $5 \times 10^{-5}\text{M}$ を添加）に浮遊させたものを加え、その各ウェルにマイトジェンとしてコンカナバリンA（ConA）5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはリボポリサッカライド（LPS）10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と本発明化合物を種々の濃度で加え、各ウェルの最終容量を0.2 mlとした。各本発明化合物はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、上記RPMI 1640培地にて希釈し、最終濃度100 ng/ml以下になるように添加した。96ウェルマイクロタイタープレートは、湿度100%、二酸化炭素5%、空気95%に保持された培養器内で37℃3日間培養した。その後、6 mg/mlのMTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド]（シグマ製）溶液25 μl を各ウェルに加え、37℃にて4時間同一条件下で培養した。培養終了後、生成したホルマザンを、20%ドデシルナトリウムスルホン酸（SDS）の0.02 N-塩酸溶液50 μl を加え、37℃で24時間放置して溶解させた。生細胞数に比例して生成したホルマザンの吸光強度（OD）を570 nmのフィルターを装着したイムノリーダー（InterMed）で測定した（ザ・ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッド（The Journal of immunological method）、65巻、55-63頁（1983年））。本発明化合物の濃度と吸光強度との相関より50%の細胞増殖阻止濃度（ IC_{50} 値）を算出した。

【0121】

試験例2 EL4細胞に対する抗細胞増殖効果

96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルにマウス胸腺腫株EL4細胞を 4×10^4 個/0.1 mlのスケールで加え、本発明化合物を0~5000 ng/mlとなるように0.1 ml添加した。3日間培養し、試験例1で示したMTT法によりその IC_{50} を算出した。

試験例1および2の結果を表17および表18に示す。

【0122】

【表17】

化合物	ConA IC ₅₀ (ng/ml)	LPS IC ₅₀ (ng/ml)	EL-4 IC ₅₀ (ng/ml)
I-1	0.86	1.92	8.56
I-2	4.3	6.78	34.1
I-3	1.56	2.27	10.0
I-8	1.3	2.8	46.2
I-12	17.5	44.0	170
I-14	5.62	4.26	6.20
I-17	48.9	83.8	139
I-21	37.2	312	70
I-27	19.5	39.4	140
I-32	6.1	16.5	37.4
I-33	0.73	1.74	4.89
I-34	313	581	353
I-36	44	76	64
I-37	43.0	44.0	77.3
I-38	78.6	188	1000
I-40	8.89	16.2	31.7
I-41	3.83	9.2	11.9
I-42	6.6	14.7	70.0
I-43	35.3	105	440
I-44	43.0	44.0	77.3

【0123】

【表18】

化合物	ConA IC ₅₀ (ng/ml)	LPS IC ₅₀ (ng/ml)	EL-4 IC ₅₀ (ng/ml)
I-45	183	342	4460
I-49	8.5	22.4	140
I-52	29.2	25.0	23.4
I-53	12.8	26.5	15.9
I-56	0.22	0.35	0.48
I-61	4.56	14.2	31.2
I-75	164	163	500
I-78	28.3	49.7	50.2
I-81	174	283	318

【0124】

表17および18から、本発明化合物が強い免疫抑制作用および抗アレルギー作用を有していることが分かる。

【0125】

試験例3 その他の細胞に対する細胞増殖抑制効果

96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに各種細胞株の細胞数を0.1mlのスケールで加え、試験例1と同じ培養条件下で1日前培養し、0~10000ng/mlとなるように化合物(I-1)を0.1ml添加した。そして3~4日間培養し、試験例1で示したMTT法によりそのIC₅₀を算出した。結果を表19に示す。

【0126】

【表19】

細胞名	由来	培地 ¹⁾	細胞数/ウェル	IC ₅₀ 値 (ng/ml)
CCD-19 Lu	ヒト正常肺細胞	MEM	2×10^4 個	>10000
Lu-99	ヒト大細胞肺癌	RPMI 1640	2×10^3 個	1.0
CCFR-CEM	ヒト白血病	RPMI 1640	5×10^3 個	0.2
P388	マウス白血病	RPMI 1640	5×10^2 個	12.0

培地¹⁾: MEMは、イーグルMEMに10%牛胎仔血清を加えた培地であり、RPMI 1640は、試験例1で示した培地であるが、ヒト由来の細胞には2-メルカプトエタノールは含まれていない。

【0127】

表19に示すように化合物(I-1)は、正常肺細胞CCD-19 Luには作用せず、腫瘍細胞に対してのみ強い細胞増殖抑制効果がみられた。

【0128】

【発明の効果】

以上の試験例から明らかなように、本発明化合物(I)は強い免疫抑制作用、抗アレルギー作用および/または腫瘍細胞増殖抑制作用を示す。従って、本発明化合物(I)は免疫抑制剤、抗アレルギー剤および/または抗癌剤として非常に有用である。

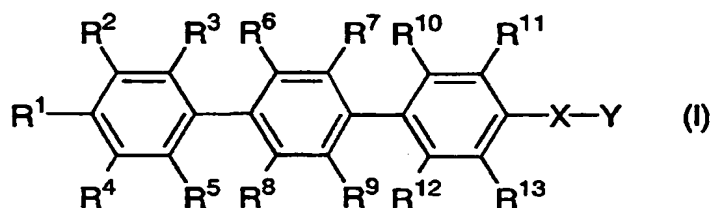
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れた免疫抑制作用、抗アレルギー作用および／または腫瘍細胞増殖抑制作用を有し、医薬品として有用な新規化合物を提供すること。

【解決手段】式（I）：

【化1】



で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物およびその製造方法、本化合物を含有する医薬組成物、並びにアスペルギルス カンディダスに属し、本化合物を産生する微生物を提供する。

【選択図】なし

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000001926

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

【氏名又は名称】

塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】

100103230

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義
製薬株式会社特許部内

【氏名又は名称】

高山 裕貢

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名 塩野義製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)